



- (21) 申請案號：102143554 (22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 28 日
- (51) Int. Cl. : *C07D417/10 (2006.01)* *A61K31/4725 (2006.01)*
A61K31/549 (2006.01) *A61P5/26 (2006.01)*
- (30) 優先權：2012/12/03 美國 61/732,617
- (71) 申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)
 美國
- (72) 發明人：安德森 詹姆士 ANDERSON, JAMES THOMAS (US)；查克勒 尤金 CHEKLER, EUGENE LVOVICH PIATNITSKI (US)；艾爾斯沃斯 愛德蒙 ELLSWORTH, EDMUND L. (US)；艾力克森 布魯斯 ERICKSON, BRUCE KIPP (US)；吉爾伯特 亞當 GILBERT, ADAM MATTHEW (US)；瑞奇特 安東尼 RICKETTS, ANTHONY P. (US)；多普森 大衛 THOMPSON, DAVID P. (US)；安瓦拉 瑞歐曼德 UNWALLA, RAYOMAND JAL (US)；佛赫斯特 派崔克 VERHOEST, PATRICK ROBERT (US)
- (74) 代理人：林志剛
- (56) 參考文獻：
 WO 2004/110978A2 WO 2005/018573A2
 WO 2009/082437A2
- 審查人員：江盈盈
- 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 135 頁

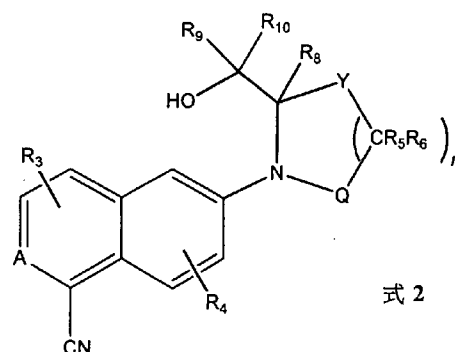
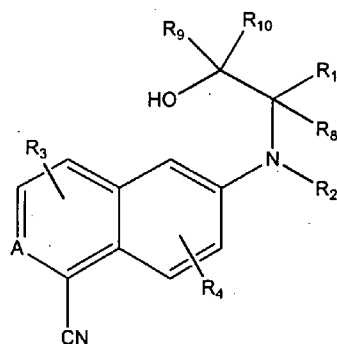
(54) 名稱

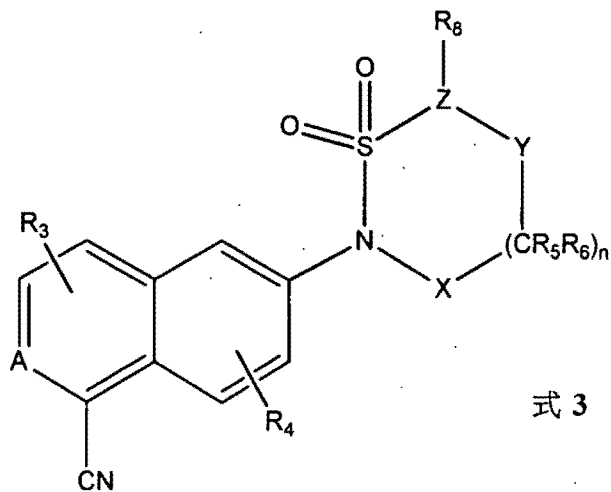
新穎之選擇性雄性素受體調節劑

NOVEL SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS

(57) 摘要

本發明關於式 1、2 或 3 之化合物：

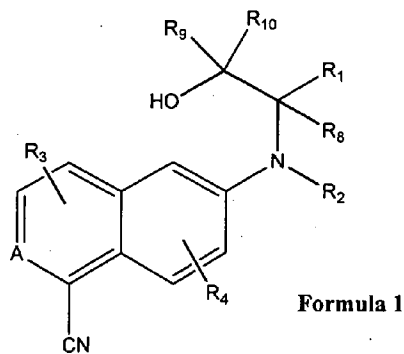




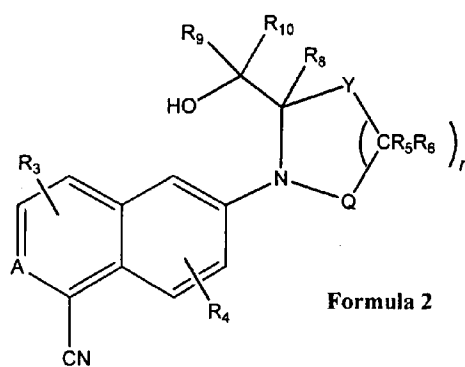
式 3

其中 A 為 N 或 $-\text{CR}_0-$ ，其中 R_0 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等，Z 為 $-\text{CR}_e-$ 或 $-\text{N}-$ ，其中 R_e 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_1 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_2 獨立為氫或 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基； R_3 和 R_4 獨立為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_5 和 R_6 獨立為氫或 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_8 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_9 和 R_{10} 獨立為氫或 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基等；Q 為 $-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CHR}_s)_q-$ 或 $-(\text{CR}_s\text{R}_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 q 為 0、1、2 或 3；且，其中 n 為 0、1、2、3、4 或 5；或者，其藥學上可接受之鹽，本發明關於含有這類化合物之組成物；及這類化合物於治療各種疾病(尤其是，那些受雄性素受體影響或由雄性素受體介導者)之用途。

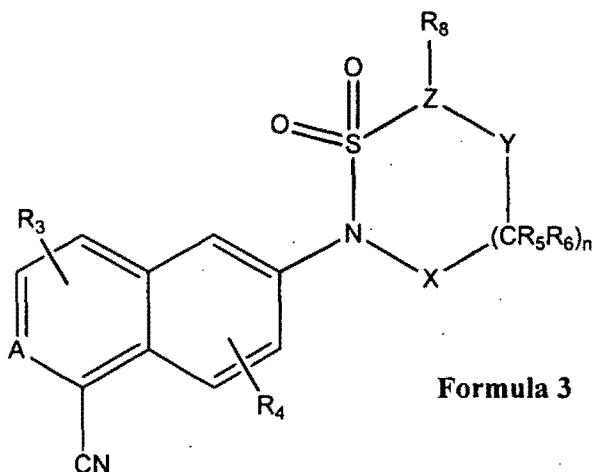
The present invention relates to a compound of Formula 1, 2 or 3:



Formula 1



Formula 2

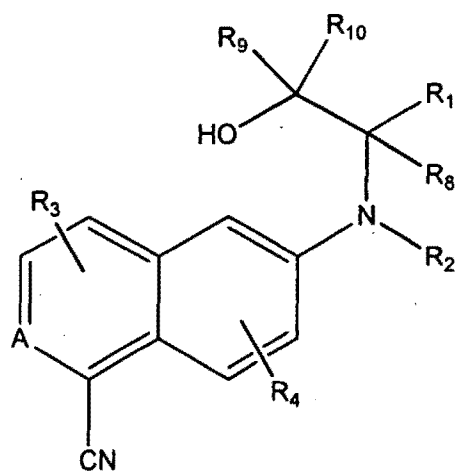


Formula 3

wherein A is N or $-\text{CR}_0-$, where R_0 is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc., Z is $-\text{CR}_e-$, or, $-\text{N}-$, where R_e is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_1 is hydrogen, C_1 - C_6 linear

or branched chain alkyl, etc.; R_2 are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl; R_3 and R_4 are independently hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_5 and R_6 are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_8 is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_9 and R_{10} are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; Q is $--CO--$, $--(CH_2)_q--$, $--(CHR_s)_q--$, or $-(CR_sR_t)_q--$, where R_s and R_t are independently C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl or alkylheteroaryl; where q is 0, 1, 2, or 3; and, where n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; or, a pharmaceutically acceptable salt thereof, to compositions containing such compounds; and to the uses of such compounds in the treatment of various diseases, particularly, those affected or mediated by the androgen receptor.

特徵化學式：



式 1

發明摘要

※申請案號：102143554

※申請日：102年11月28日

※IPC分類：

C07D417/10 (2006.01)

A61K31/47>5 (2006.01)

A61K31/579 (2006.01)

A61P5/26 (2006.01)

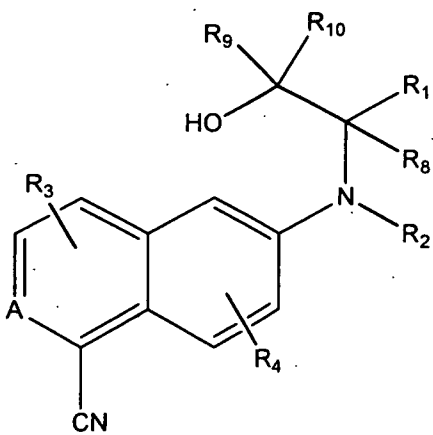
【發明名稱】(中文/英文)

新穎之選擇性雄性素受體調節劑

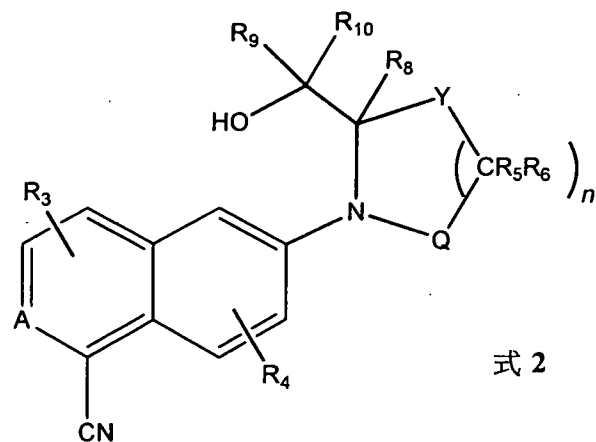
Novel selective androgen receptor modulators

【中文】

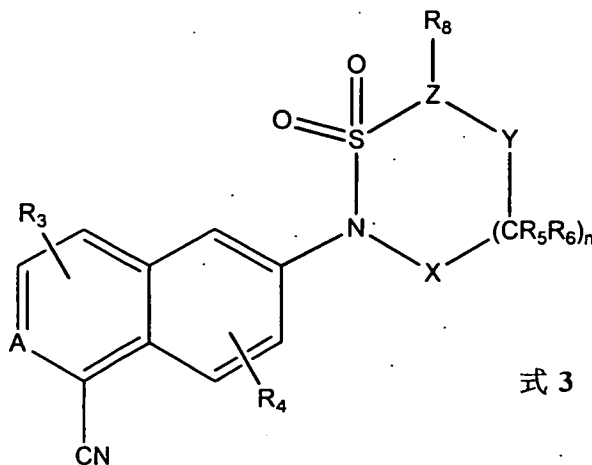
本發明關於式 1、2 或 3 之化合物：



式 1



式 2

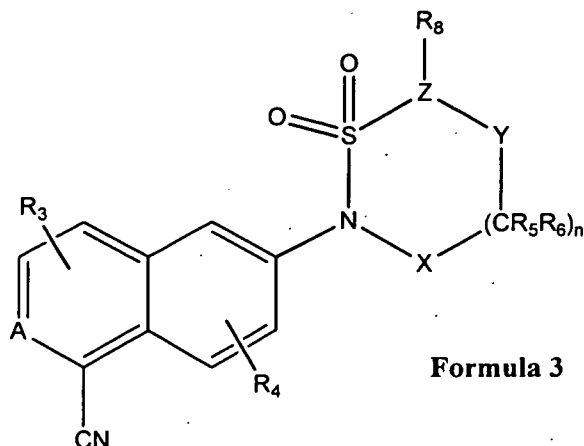
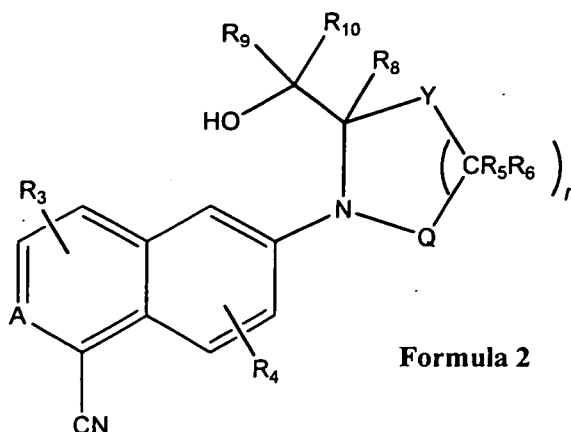
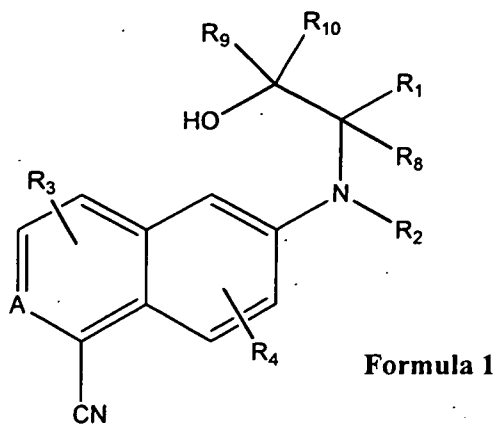


式 3

其中 A 為 N 或 $-CR_0-$ ，其中 R_0 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等，Z 為 $-CR_e-$ 或 $-N-$ ，其中 R_e 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_1 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_2 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基； R_3 和 R_4 獨立為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_5 和 R_6 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_8 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等； R_9 和 R_{10} 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基等；Q 為 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 q 為 0、1、2 或 3；且，其中 n 為 0、1、2、3、4 或 5；或者，其藥學上可接受之鹽，本發明關於含有這類化合物之組成物；及這類化合物於治療各種疾病（尤其是，那些受雄性素受體影響或由雄性素受體介導者）之用途。

【英文】

The present invention relates to a compound of Formula 1, 2 or 3:



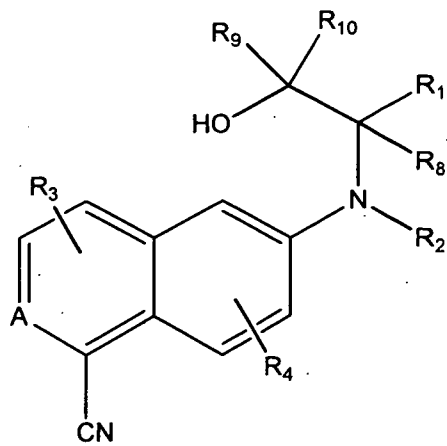
wherein A is N or $-\text{CR}_0-$, where R_0 is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc., Z is $-\text{CR}_e-$, or, $-\text{N}-$, where R_e is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_1 is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_2 are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl; R_3 and R_4 are independently hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_5 and R_6 are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_8 is hydrogen, C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; R_9 and R_{10} are independently hydrogen or C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, etc.; Q is $-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_q-$, $-(\text{CHR}_s)_q-$, or $-(\text{CR}_s\text{R}_t)_q-$, where R_s and R_t are independently C_1 - C_6 linear or branched chain alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl or alkylheteroaryl; where q is 0, 1, 2, or 3; and, where n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; or, a pharmaceutically acceptable salt thereof, to compositions containing such compounds; and to the uses of such compounds in the treatment of various diseases, particularly, those affected or mediated by the androgen receptor.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 1



式 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎之選擇性雄性素受體調節劑

Novel selective androgen receptor modulators

【技術領域】

本發明關於可有效作為選擇性雄性素受體調節劑 (SARM) 之新穎雜環化合物。本發明亦關於包含選擇性雄性素受體調節劑之組成物，及用於製備這類化合物之方法。本發明進一步關於這些化合物用於治療與調節雄性素受體相關之疾病或病症的用途。

【先前技術】

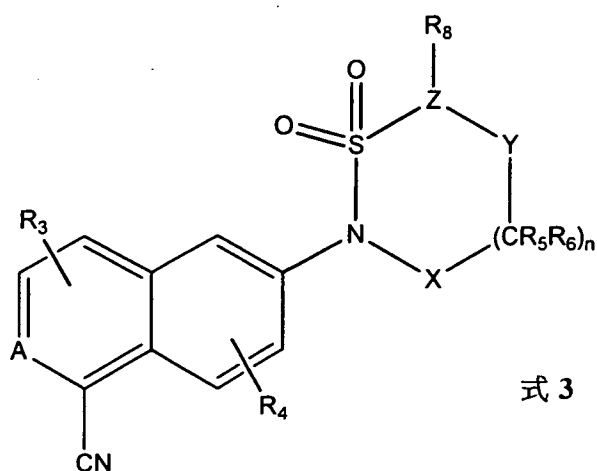
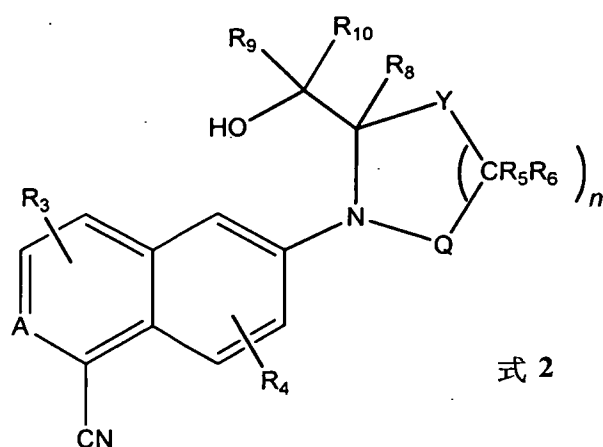
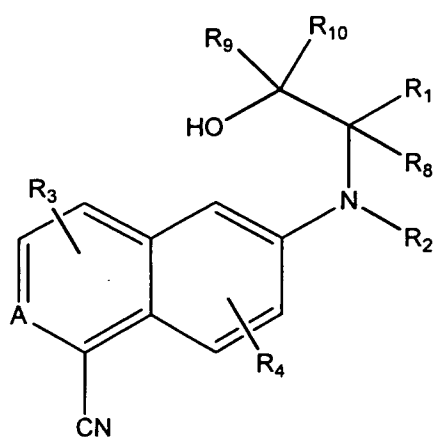
雄性素受體 (“AR”) 為經配體活化之轉錄調控蛋白，此雄性素受體透過其與內源性雄性素之活動來介導雄性性發育和功能之誘導作用。雄性類固醇在許多生理過程中發揮重要的作用，包括雄性性特徵之發育和維持，諸如肌肉和骨量、前列腺生長、精子生成及雄性髮式。內源性類固醇雄性素包括睪酮及二氫睪酮 (“DHT”)。與 AR 結合並作為雄性素 (例如庚酸睪酮) 或抗雄性素 (例如醋酸環丙孕酮) 之類固醇配體多年來已為人所知且用於臨床上。

用於治療及/或預防各種與荷爾蒙相關之病況的新化

合物是有需要的，那些與荷爾蒙相關之病況有，例如與雄性素下降相關之病況，諸如，尤其是貧血；厭食；關節炎；骨病；肌肉骨骼損傷；惡病質；虛弱；老人體內與年齡相關之功能衰退；生長激素缺乏症；造血功能障礙；荷爾蒙補充；肌肉強度及/或功能喪失；肌營養不良；手術後肌肉損失；肌肉萎縮；神經退化性疾病；神經肌肉疾病；肥胖；骨質疏鬆；及肌肉耗損。

【發明內容】

本發明提供式 1、2 或 3 之化合物：



其中 A 為 N 或 $-CR_0-$ ，其中 R_0 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈

型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷芳基、雜芳基；或者，烷雜芳基；X 和 Y 獨立為 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ ，或者， $-CR_aR_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；或者， R_a 和 R_b 一起形成包含 $-(CH_2)_j-$ 、 $-(CHR_c)_j-$ 或 $-(CR_cR_d)_j-$ 之鏈，其中 R_c 和 R_d 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 j 為 2、3、4 或 5；Z 為 $-CR_e-$ 或 $-N-$ ，其中 R_e 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基； R_1 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、烷芳基、雜芳基、烷雜芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺基-羰胺基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰胺基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷羰胺基或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺羰基； R_2 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基； R_3 和 R_4 獨立為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺基-羰胺基或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺羰基； R_5 和 R_6 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基，或者， R_5 和 R_6 一起形成包含 $-(CH_2)_k-$ 、 $-(CHR_7)_k-$

或 $-(CR_{7a}R_{7b})_k-$ 之鏈，其中 R_7 、 R_{7a} 和 R_{7b} 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 k 為 2、3、4 或 5； R_8 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、被一、二或三個氟原子取代之芳基、全氟芳基、烷芳基、雜芳基；或者，烷雜芳基；或者， R_1 和 R_8 一起形成包含 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CHR_f)_m-$ 或 $-(CR_fR_g)_m-$ 之鏈，其中 R_f 和 R_g 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 m 為 2、3、4 或 5； R_9 和 R_{10} 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基，或者， R_9 和 R_{10} 一起形成包含 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CHR_h)_p-$ 或 $-(CR_hR_i)_p-$ 之鏈，其中 R_h 和 R_i 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 p 為 2、3、4 或 5； Q 為 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 q 為 0、1、2 或 3；且，其中 n 為 0、1、2、3、4 或 5；或者，其藥學上可接受之鹽。

本發明之詳細說明

本發明關於為選擇性雄性素受體調節劑之新穎化合物，其可用於治療與缺乏雄性素及/或合成代謝活性相關之疾病和病況。本發明進一步提供包含這類 SARMs 之醫

藥組成物，以及治療及/或預防這類疾病和病況之方法。因此，本發明提供具有式 1 之化合物，其中 R_1 和 R_2 獨立為 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基；且， R_3 和 R_4 二者均為氫。

於一具有式 1 之化合物的特殊實施例中， R_1 和 R_2 獨立為甲基、乙基或丙基。於另一具有式 2 之化合物的實施例中， Q 為 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基；且， q 為 1 或 2。再於另一具有式 2 之化合物的實施例中， Q 為 $-CO-$ 。

於一具有式 3 之化合物的特殊實施例中， X 和 Y 獨立為 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ 或 $-CR_aR_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基。於另一種具有式 3 之化合物的實施例中， X 和 Y 獨立為獨立為 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ 或 $-CR_aR_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為甲基或乙基。

於某些特定實施例中，本發明之化合物係選自下列所組成之群組：

6-[(3S) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(3S) -3-乙基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(3R) -1,1-二氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(3R) -1,1-二氧代-3-(2-苯乙基)-1,2,5-噻二唑

烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[1-甲基-(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-{(3R)-1,1-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,5-噁二唑烷-2-基}異喹啉-1-腈；

6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2-噁唑烷-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]萘-1-腈；

6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4S)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-{(3R)-1,1-二氧代-3-(3-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-2-基}異喹啉-1-腈；

6-(4,4-二甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪-2-基)異喹啉-1-腈；

6-(6,6-二氧代-6-硫代-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)異喹啉-1-腈；

6-[(4R)-4-(3-甲苄基)-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4R)-6-乙基-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪-2-

基]異喹啉-1-腓；

6-(5-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基)異喹啉-1-腓；

6-[(4S)-4-(4-甲苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓；

6-[(4R)-4-(4-甲苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓；

6-[(4S)-4-(3-甲苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓；

6-[(4S)-4-乙基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓；及

6-(1,1-二氧代-4-丙基-1,2,6-噻二嗪-2-基)異喹啉-1-腓，或其藥學上可接受之鹽。

於某些特定之實施例中，本發明之化合物係選自下列所組成之群組中：

6-{[(2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基}異喹啉-1-腓；

6-{(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{甲基[(2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基}異喹啉-1-腓；

6-{甲基[(2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基}

異喹啉-1-腓；

6-{ (2R) -2-[(1R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]六氫吡啶-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R) -2-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]六氫吡啶-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R,5R) -2-甲基-5-[(1R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R,5R) -2-[(1R) -1-羥乙基]-5-甲基吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (5R) -2-側氧-5-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (5S) -2-側氧-5-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R) -2-[(1R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R) -2-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2S) -2-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2S) -2-[(1R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2S,5S) -2-甲基-5-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓；

6-{ (2R,5R) -2-[(1S) -1-羥乙基]-5-甲基吡咯啉-1-

基}異喹啉-1-腓；

6- ((2R,3S) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基胺基) -1-萘甲腓；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 氮雜環丁烷-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((S) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 氮雜環丁烷-1-基) -1-萘甲腓；

6- (甲基 ((2R,3R) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基) 胺基) -1-萘甲腓；

6- (甲基 ((2R,3S) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基) 胺基) -1-萘甲腓；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((R) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((2R,5R) -2-甲基-5- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((2R,5R) -2- ((R) -1-羥乙基) -5-甲基吡咯啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((R) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((S) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲腓；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-

1-基) -1-萘甲腈；

6-((R)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡咯啉-

1-基) -1-萘甲腈；

6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡咯啉-

1-基) -1-萘甲腈；

6-((S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡咯啉-

1-基) -1-萘甲腈；

6-((2S,5S)-2-甲基-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈；及，

6-((2R,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-5-甲基吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈，或其藥學上可接受之鹽。

特佳之實施例包括 6-[(3R)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈、6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈、6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈、6-[(4S)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈，及 6-(甲基-((2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)胺基)-1-萘甲腈，或其藥學上可接受之鹽。

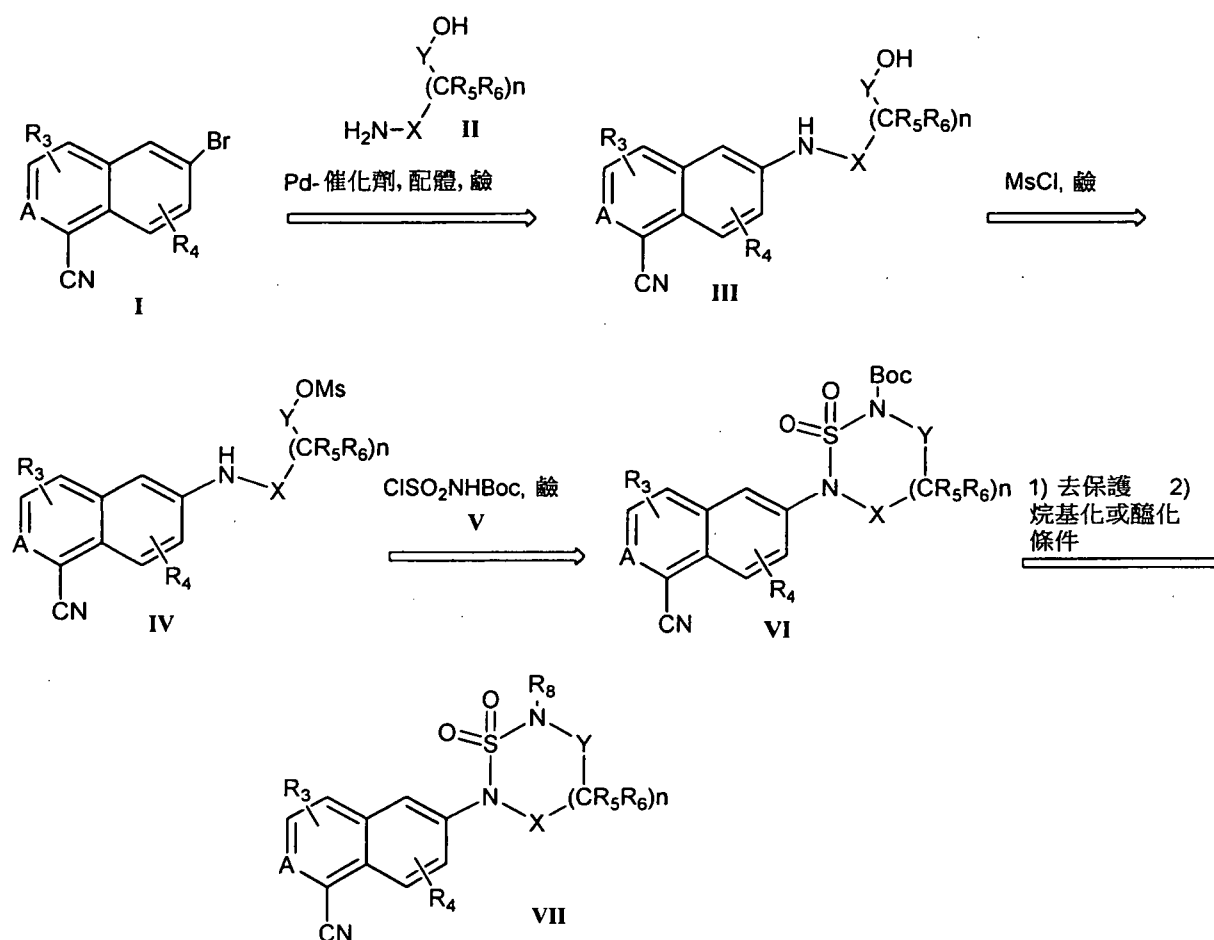
本發明亦提供包含具有式 1、2 或 3 之化合物，或其藥學上可接受之鹽；及藥物可接受之載體的醫藥組成物。本發明亦提供用於調節有此需要之個體內之雄性素受體活性的方法，其包含將該雄性素受體與有效量之具有式 1、2 或 3 之化合物接觸，從而調節該雄性素受體之活性。

本發明亦提供治療個體內與雄性素受體調節異常相關

的病症或病況之方法，其包含投予個體治療上有效量之具有式 1、2 或 3 之化合物。於某些實施例中，該藉由本發明方法治療之疾病或病況係選自下列群組：貧血；厭食；關節炎；骨病；肌肉骨骼損傷；惡病質；虛弱；老人體內與年齡相關之功能衰退；生長激素缺乏症；造血功能障礙；荷爾蒙補充；肌肉強度及/或功能喪失；肌營養不良；手術後肌肉損失；肌肉萎縮；神經退化性疾病；神經肌肉疾病；肥胖；骨質疏鬆；及肌肉耗損。

本發明之化合物可根據本文所概述之程序，使用熟習本技藝之人士已知的標準合成方法和程序，從市售之起始物質、文獻中已知之化合物，或輕易製備得之中間體而製備。用於製備有機分子之標準合成方法和程序，及官能基團之轉化和操作法可輕易地從相關之科學文獻或從該領域中之標準教科書中取得。可理解的是，在提供典型或較佳之加工條件（即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等）時；除非另有說明，否則亦可使用其它加工條件。最佳之反應條件可隨著所使用之特殊反應物或溶劑而有變化。熟習本技藝之人士將認可為了將本文所描述之化合物的形成最優化，可以改變所呈現之合成步驟的性質和順序。

因此，本文所提供之一般反應計劃說明本發明之化合物的製備。除非另有說明，在反應計劃中所用之取代基變量及伴隨之討論如上文中之定義。

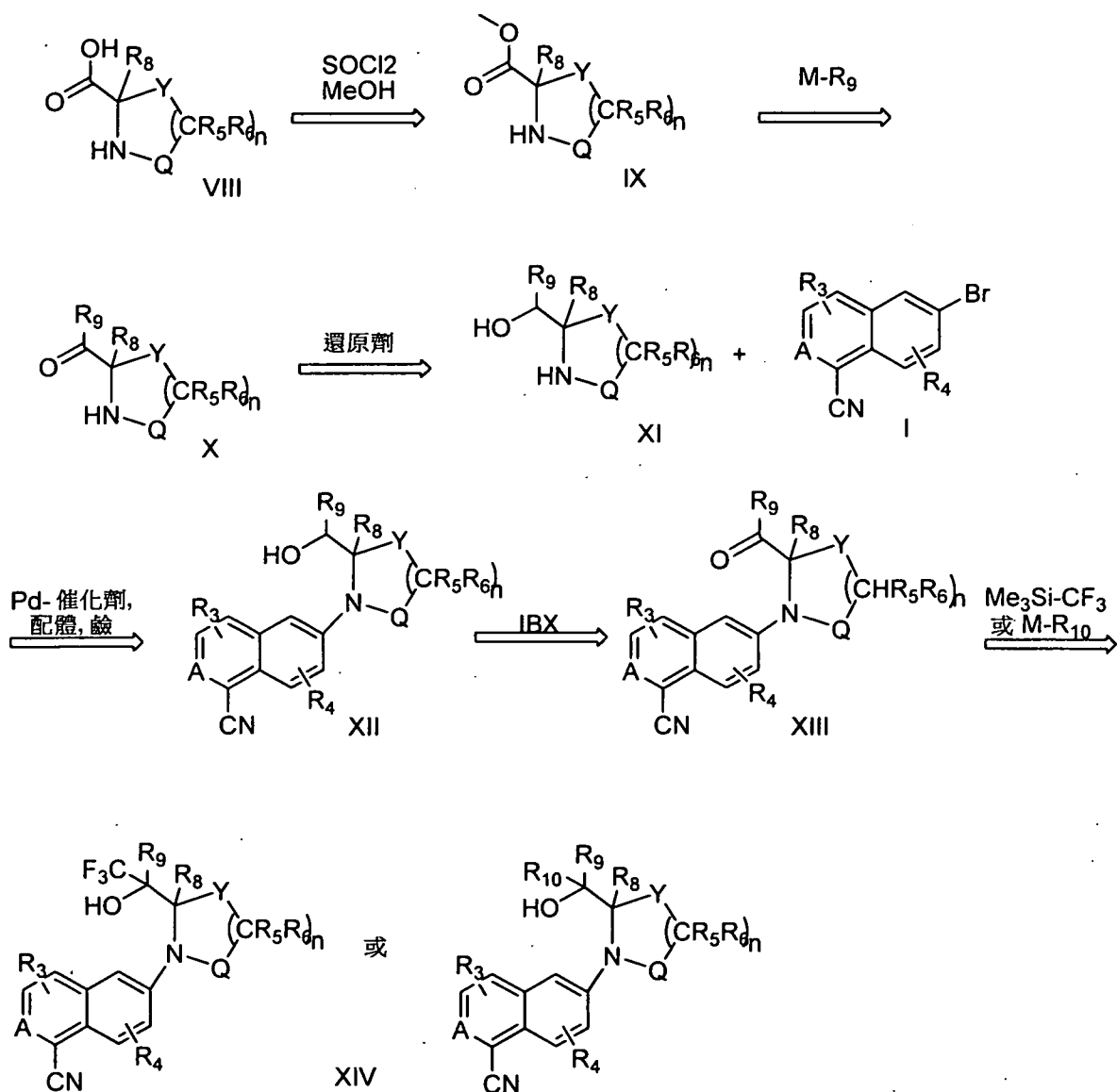


在偶合條件（諸如經 Pd 催化之偶合條件）下，將通式 I 之溴化物與胺基醇 II 偶合。在鹼的存在下，藉由其它方法中的甲磺酸形成反應將化合物 III 之羥基團活化為脫離基，以產生化合物 IV。以試劑 V 處理化合物 IV 以製造 Boc 保護之中間體 VI。將 Boc-基團去保護，再將中間體 NH 化合物烷基化或醯化使通式 VII 化學化合物類別之合成達到頂峰。製備其 R³ 和 R⁴ 為未經保護之胺基、羥基或羧酸基團之產物 VII 時將需要使用有機化學之標準方法來保護該對應之官能，並在合成順序中的適當點將其去保護。

其中 A 為碳之化合物的製備方法係藉由 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈（實例

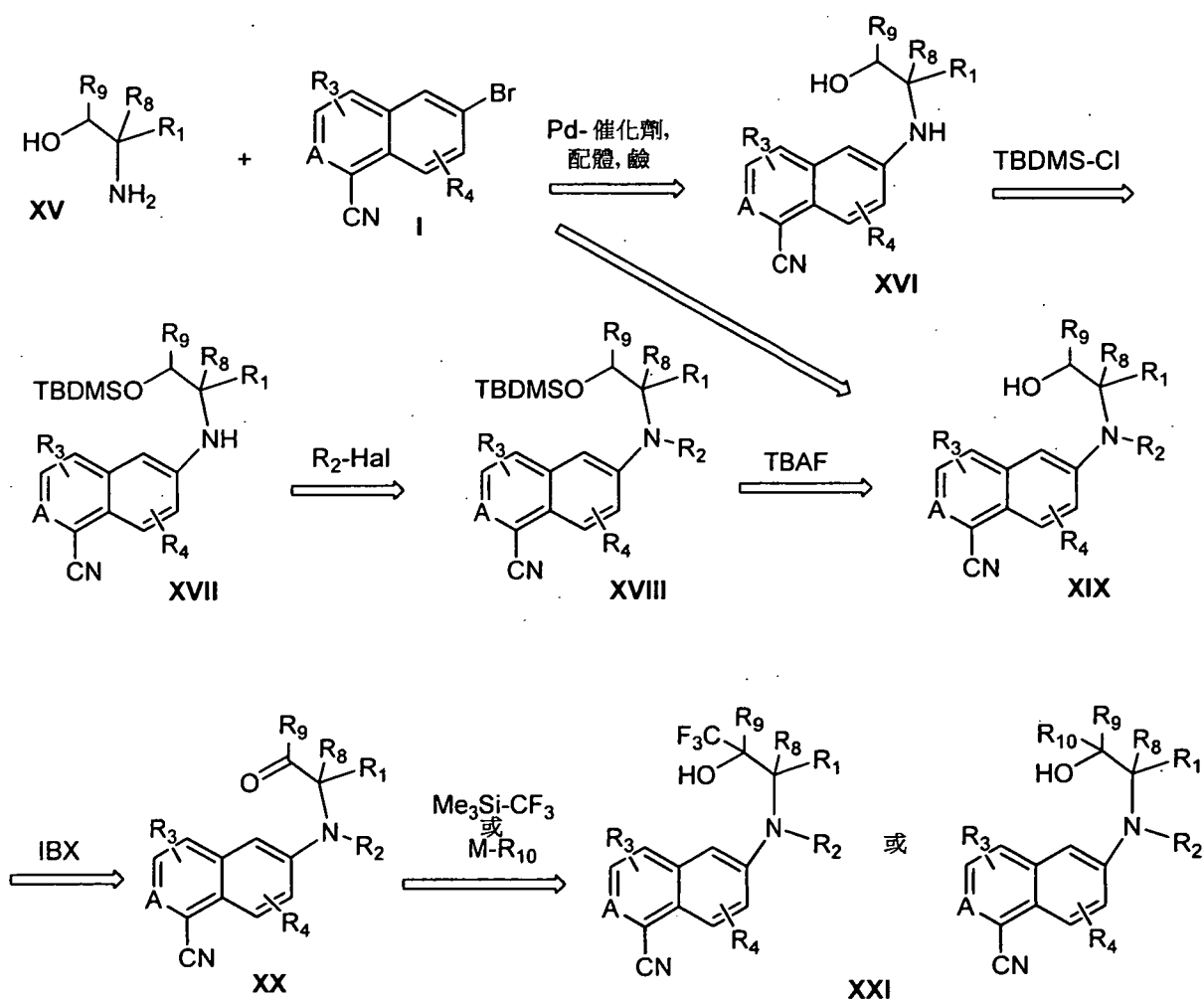
8) 之合成方法例示。

當 Z (式 3) 不等於 N 時，應該應用上述程序之替換程序。其中 A 為碳之化合物的製備方法係藉由 6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓之合成方法來例示。



胺基酸 VIII 係經由標準醯基氯形成計劃被轉化成甲酯 IX。使用遞送片段 R_9 之親核試劑 M-R_9 將酯 IX 轉化成對應之酮 (或醛) X。製造酮 X 之另一種方式會是採用功能同等物，諸如那些描述於有機化學文獻中之 Weinreb 醯

胺。將酮基或醛基還原以產生胺基醇 XV，此胺基醇 XV 與溴化物 I 在 Pd-催化的條件下偶合。將化合物 XVI 之羥基氧化以生成酮或醛化合物 XVII，再以 CF₃ 基團遞送劑，或以含有片段 R₁₀ 之親核試劑 M-R₁₀ 處理該化合物 XVII。產物 XVIII 含有 R₁₀ 官能（其中 R₁₀ 可由 CF₃ 或申請專利範圍中描述之其他基團表示）。製備具有包含未受保護之 NH、OH 或 COOH 基團之 R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉ 及 R₁₀ 的產物 XIX 將需要使用有機化學的標準方法來保護對應之官能，並在合成順序中的適當點將其去保護。



在偶合條件（諸如經 Pd 催化之醯胺偶合條件）下，將胺基醇 XV 與溴化物 I 偶合。以 TBDMS 或類似基團保

護 XVI 之羥基團，經由納入 R_2 來修改 XVII 之 NH 基團。除去 XVIII 中之保護基團以產生胺基醇 XIX。將 XIX 之羥基氧化以產生酮或醛化合物 XX，再以含有 CF_3 基團之試劑，或含有片段 R_{10} 之親核試劑 $M-R_{10}$ 處理之。該產物 XXI 含有 R_{10} 官能（其中 R_{10} 可由 CF_3 或申請專利範圍中描述之其他基團表示）。製備具有包含未受保護之 NH、OH 或 COOH 基團的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 之產物 XXIII 將需要使用有機化學的標準方法來保護對應之官能，並在合成順序中的適當點將其去保護。

本文所描述之方法可根據本技藝中已知之任何合適方法進行監測。例如，可藉由分光裝置，諸如核磁共振光譜法（例如 1H 或 ^{13}C ）、紅外光譜法、分光光度法（例如紫外-可見光）、質譜法，或藉由色層分析法，諸如高效液相色層分析法（HPLC）、氣相色層分析法（GC）、凝膠滲透色層分析法（GPC）或薄層色層分析法（TLC）監測產物形成。

化合物之製備方法可涉及不同化學基團的保護和去保護。保護基之化學可在，例如 Greene 等人., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版（John Wiley & Sons, 2007）中找到。

除非本文另有定義，與本發明相關所使用之科學和技術術語的含義為本技藝之一般技術人士所通常理解者。短語“治療上有效的”意欲限定該化合物或醫藥組成物之量，

或者在組合療法的情況中為活性成分之結合量。此量或結合量將達成治療該相關病況的目標。

本文所使用之術語“治療”在描述本發明時且除非另外限定，其意指投服化合物、醫藥組成物或組合物來使預防、緩和、支持性、恢復性或治療性治療產生效果。術語“治療”包含個體內之相關病況或疾病方面之任何客觀或主觀改善。

本文所使用之術語“預防性治療”在描述本發明時意指投予個體化合物、醫藥組成物或組合物以抑制或停止個體內發生相關病況，尤其是在那些明顯容易發生該相關病況之族群的個體或成員中。

術語“烷基”，單獨或組合地，係指式 C_nH_{2n+1} 之非環形、飽和烴基團，其可為直鏈型或支鏈型。這類基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基和己基。除非另外規定，烷基包含 1 至 6 個碳原子。烷基和各種其他含烴部分之碳原子含量係由一個標明該部分中較低及較高之碳原子數目的字首表示，即，字首 C_i-C_j 表示具有整數“i”至整數“j”碳原子（包含在內）的部分。因此，例如， C_1-C_6 烷基係指具有 1 至 6 個碳原子（包含在內）之烷基。

如本文所使用之術語“羥基”意指 OH 基。術語“雜環的”係指可能經由環氮原子（當該雜環係連接碳原子時），或環碳原子（在所有情況中）連接之飽和或部分飽和（即，非芳香族）的雜環。同樣地，當被取代時，該取

代基可位於環氮原子（若該取代基係透過碳原子連結），或環碳原子（在所有情況下）上。具體實例包括環氧乙烷基、氮丙啶基、氧呔基、吡啶基、四氫呔喃基、吡咯啶基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、1,4-二氧雜環己烷基、嗎啉基、六氫吡嗪基、吡嗪基、氧雜環庚基、氧雜吡嗪基及二氮雜草基。

術語“雜芳基”係指可能經由環碳原子（在所有情況下），或具有適當價數之環氮原子（當該雜環係連接至碳原子時）連接的芳族雜環。同樣地，當被取代時，該取代基可位於環碳原子（在所有情況下），或具有適當價數之環氮原子（若該取代基係透過碳原子連結）上。具體實例包括噻吩基、呔喃基、吡咯基、吡啶基、咪啶基、噁啶基、異噁啶基、噻啶基、異噻啶基、三啶基、噁二啶基、噻二啶基、四啶基、吡啶基、噻吡基、嘧啶基和吡嗪基。術語“環烷基”係指式 C_nH_{2n-1} 之單環形飽和烴基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。除非另有說明，環烷基包含 3 至 8 個碳原子。

術語“側氧基”意指雙鍵氧。術語“烷氧基”意指包含與氧原子鍵合之烷基的基團，諸如甲氧基。這類基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及第三丁氧基。術語“鹵素”意指氟、氯、溴或碘。

如本文所使用之術語“共同投服”、“經共同投服”及“與…組合”係指式 1、2 或 3 之化合物與一或多種其它治療劑之組合，包括下列：

- a. 當式 1、2 或 3 之化合物與其他治療劑被一起配製在單一劑型中時，將這類組分同時投予需要治療之患者的該類組合，在該單一劑型中，該組分在實質上相同的時間被釋予該患者，
- b. 當式 1、2 或 3 之化合物與其他治療劑被彼此分開配製在分別的劑型中時，將這類組分依序同時投予需要治療之患者的該類組合，該分別的劑型係由該患者在實質上相同的時間投服，而該組分係在實質上相同的時間被釋予該患者；
- c. 當式 1、2 或 3 之化合物及其他治療劑被彼此分開配製在分別的劑型中時，將這類組分依序投予需要治療之患者的該類組合，該分別的劑型係由該患者在連續的時間投服，每次投服之間有顯著的時間間隔，而該組分係在實質上不同的時間被釋予該患者；及，
- d. 當式 1、2 或 3 之化合物及其他治療劑被一起被配製在單一劑型中時，將這類組分依序投予需要治療之患者的該類組合，該單一劑型係以受控制之方式釋出該組分。

本文所使用之術語“賦形劑”係描述除了式 1、2 或 3 之化合物外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上取決於諸如投服之特殊模式、賦形劑對溶解度和穩定性之影響、及該劑型之性質等因素。術語“賦形劑”包含稀釋劑、載體或佐劑。

實施本發明的一種方式為投服前藥形式之式 1、2 或 3 的化合物。因此，可能具有很少或沒有藥理學活性的式 1、2 或 3 之化合物的某些衍生物本身可在投入或投在身體上時被轉化成（例如經由水解裂解，尤其是由酯酶或肽酶促進之水解裂解）具有所需活性的式 1、2 或 3 之化合物。這類衍生物被稱為“前藥”。前藥用途之進一步信息可在“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) 及“Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association) 中找到。亦可參考 Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 及 Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550。

根據本發明之前藥可，例如經由以熟習本技藝之人士稱為“前 - 部分 (pro-moieties) ”（如同，例如由 H. Bundgaard 之‘Design of Prodrugs’ (Elsevier, 1985) 中所描述者）的某些部分取代存在於式 1、2 或 3 之化合物中的適當官能來產生。

因此，根據本發明之前藥為 (a) 式 1、2 或 3 之化合物中的羧酸之酯或醯胺衍生物；(b) 式 1、2 或 3 之化合物中的羥基之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、磷酸酯或的醚衍生物；(c) 式 1、2 或 3 之化合物形式中的胺基之醯胺、亞胺、胺基甲酸酯或胺衍生物；(d) 式 1、2 或 3 之化合物中的硫醇基之硫酯、硫代碳酸酯、硫代胺基甲酸酯或硫

化物衍生物，或 (e) 式 1、2 或 3 之化合物中的羰基之肟或亞胺衍生物。

根據本發明之前藥的一些具體實例包括：

(i) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有羧酸官能 (-COOH) 者、其酯，諸如其中該式 1、2 或 3 之化合物的羧酸官能之氫被 C_1-C_8 烷基 (例如乙基) 或 (C_1-C_8 烷基) $C(=O)OCH_2-$ 取代 (例如 $tBuC(=O)OCH_2-$) 之化合物；

(ii) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有醇官能 (-OH) 者、其酯，諸如其中該式 1、2 或 3 之化合物的醇官能之氫被 $-CO(C_1-C_8$ 烷基) 取代 (例如甲羰基)，或者該醇被胺基酸酯化之化合物；

(iii) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有醇官能 (-OH) 者、其醚，諸如其中該式 1、2 或 3 之化合物的醇官能之氫被 (C_1-C_8 烷基) $C(=O)OCH_2-$ 或 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 取代之化合物；

(iv) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有醇官能 (-OH) 者、其磷酸化物，諸如其中該式 1、2 或 3 之化合物的醇官能之氫被 $-P(=O)(OH)_2$ 或 $-P(=O)(ONa)_2$ 或 $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$ 取代之化合物；

(v) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有一級或二級胺基官能 ($-NH_2$ 或 $-NHR$ ，其中 $R \neq H$) 者、其醯胺，例如其中式 1、2 或 3 之化合物的胺基官能可能有一或二個氫被 (C_1-C_{10}) 烷醯基、 $-COCH_2NH_2$ 取代，或該胺基係從胺基

酸衍生之化合物；或者

(vi) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有一級或二級胺基官能 ($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$ ，其中 $\text{R} \neq \text{H}$) 者、其胺，例如，其中式 1、2 或 3 之化合物的胺基官能可能有一或二個氫被 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 取代之化合物。

式 1、2 或 3 之某些化合物本身可作為其他式 1、2 或 3 之化合物的前藥。亦可能式 1、2 或 3 之兩種化合物以前藥形式連結在一起。在某些情況下，式 1、2 或 3 之化合物的前藥可藉由內部連接 2 個式 1、2 或 3 之化合物中的官能基（例如經由形成內酯）來創建。

以下式 1、2 或 3 之化合物的參考包括化合物本身及其前藥。本發明包括這類式 1、2 或 3 之化合物，和這類化合物之藥學上可接受的鹽及該化合物和鹽類之藥學上可接受的溶劑化物。

式 1、2 或 3 之化合物的藥學上可接受之鹽類包括酸加成鹽和鹼鹽。合適之酸加成鹽係從形成無毒鹽類之酸形成。實例包括醋酸鹽、己二酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甜蜜素 (cyclamate)、乙二磺酸鹽 (edisylate)、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽 (hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、

2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、蔗糖鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟醋酸鹽、萘-1,5-二磺酸及昔萘酸酯 (xinofoate) 鹽類。

合適之鹼鹽係從形成無毒鹽之鹼形成。實例包括鋁、精胺酸、苜星 (benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、賴胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、胺基丁三醇 (trometnamine) 及鋅鹽。亦可形成酸和鹼之半鹽，例如，半硫酸鹽及半鈣鹽。對於合適之鹽類的檢視，參見 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。

式 1、2 或 3 之化合物的藥學上可接受之鹽類可藉由以下三種方法中之一或多種製備：

(i) 經由將式 1、2 或 3 之化合物與所需之酸或鹼反應；

(ii) 經由從式 1、2 或 3 之化合物的合適前體移除酸-或鹼-不穩定保護基團，或經由使用所需之酸或鹼將合適之環狀前體（例如內酯或內醯胺）開環；或

(iii) 經由與合適之酸或鹼反應，或藉由合適之離子交換柱將式 1、2 或 3 之化合物的一種鹽轉化成另一種。

所有三種反應通常係在溶液中進行。所產生之鹽可能沉澱出來並藉由過濾收集，或可經由將溶劑蒸發來回收。

所產生之鹽的離子化程度可在完全離子化至幾乎非離子化之間變化。

式 1、2 或 3 之化合物及其藥學上可接受之鹽可能以未溶劑化和溶劑化形式存在。本文所使用之術語“溶劑化物”係描述包含式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽，以及一或多種藥學上可接受之溶劑分子（例如乙醇）的分子複合物。當該溶劑為水時可以採用術語“水合物”。

目前可接受之用於有機水合物的分類系統為界定隔離之位置、通道或金屬離子配位之水合物的系統-參見由 K. R. Morris 之 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。隔離位置水合物為那些其中該水分子係藉由插入有機分子而不彼此直接接觸的水合物。在通道水合物中，該水分子係位於晶格通道中，在此通道中水分子係位於其他水分子的旁邊。在金屬離子配位之水合物中，該水分子係與金屬離子結合。

當溶劑或水被緊密鍵合時，該複合物將具有與濕度無關之良好定義的化學計量。然而，當溶劑或水被微弱鍵合時（如通道溶劑化物及吸濕化合物中），該水/溶劑含量將取決於濕度和乾燥條件。在這類情況中，非化學計量將成為常態。

本發明之範圍內亦包括多組分複合物（除了鹽和溶劑化物之外），其中該藥物和至少一種其它組分係以化學計量或非化學計量之量存在。此類型之複合物包括籠形包合物（藥物-宿主包合複合物）和共晶體。後者通常被定義

為透過非共價交互作用鍵合在一起之中性分子成分的結晶形複合物，但亦可為中性分子與鹽之複合物。共晶體可經由熔融結晶化、從溶劑中再結晶，或將組分物理研磨在一起來製備 - 見 Chem Commun, 17, 1889-1896，由 O. Almarsson 和 M. J. Zaworotko (2004)。對於多組分複合物之概覽，見 J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblan (1975 年 8 月)。

以下，所有對式 1、2 或 3 之化合物的引用包括對藥學上可接受之鹽、溶劑化物、多組分複合物及其液態晶體的引用，及對其藥學上可接受之鹽的溶劑化物、多組分複合物和液態晶體之引用。

式 1、2 或 3 之化合物可能展現多態形及/或一或多種異構形（例如光學、幾何或互變異構形）。式 1、2 或 3 之化合物亦可經同位素標記。這類變化透過查閱其結構特徵而為已定義之式 1、2 或 3 之化合物的隱式，因此，係在本發明之範圍內。

含有一或多個不對稱碳原子之式 1、2 或 3 之化合物可以二或多種立體異構體之形式存在。其中式 1、2 或 3 之化合物含有烯基或伸烯基者可能存有幾何順/反（或 Z/E）異構體。當結構異構體經由低能壘而互相轉化時可能出現互變異構形（“互變異構形（tautomerism）”）。此可為含有例如亞胺基、酮基或肟基之式 1、2 或 3 之化合物中的質子互變異構形，或為含有芳族部分之化合物中的所謂的價互變異構形。其遵循單一化合物可能展現超過 1

種類型之異構形。

式 1、2 或 3 之化合物的藥學上可接受之鹽亦可能含有光學活性（例如 d-乳酸鹽或 l-賴胺酸）或外消旋性（例如 dl-酒石酸鹽或 dl-精胺酸）之抗衡離子。順/反異構體可藉由熟習本技藝之人士所周知之習知技術分離，例如色層分析法和分步結晶。

用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括從合適之光學純前體手性合成，或使用，例如手性高壓液相色層分析法（HPLC）解析外消旋體（或鹽或衍生物之外消旋體）。或者，該外消旋體（或外消旋前體）可與合適之光學活性化合物（例如醇）反應，或者，在其中式 1、2 或 3 之化合物含有酸性或鹼性部分的情況中，與鹼或酸（諸如 1-苯乙胺或酒石酸）反應。所產生之非對映異構體混合物可藉由色層分析法及/或分步結晶分離，而該非立體異構體之一或兩者可藉由熟習本技藝之人士所周知之方式轉化成對應之純對映異構體。富集對映異構體形式之式 1、2 或 3 手性化合物（及其手性前體）可使用色層分析法（通常為 HPLC），在不對稱樹脂上，以含有 0 至 50 體積%（通常為 2 體積%至 20 體積%）之異丙醇及 0 至 5 體積%之烷基胺（通常為 0.1 體積%之二乙胺）之由烴（通常為庚烷或己烷）所組成的流動相洗提來取得。將洗提液濃縮可產生增濃之混合物。可採用使用亞臨界和超臨界流體之手性色層分析法。可用於本發明之一些實施例中之用於手性色層分析的方法為本技藝所已知（見，例如 Smith,

Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK ;
Chromatographic Science Series 1998) , 75 (Supercritical
Fluid Chromatography with Packed Columns) , 223-249
頁，及其中引用的參考文獻)。於本文之一些相關的實例
中，分析柱係從美國賓州西切斯特 Chiral Technologies 公
司，日本東京 Daicel®化學工業株式會社之子公司取得。

當任一外消旋體結晶化時可能有兩種不同類型之晶
體。第一種類型為上文提及之外消旋化合物（真外消旋
體），其中係製造含有等莫耳量之對映異構體的均質型晶
體。第二種類型為外消旋混合物或聚結體，其中係製造等
莫耳量之兩種形式的晶體，此兩種晶體各包含單一對映異
構體。雖然存在於外消旋混合物中之兩種晶體形式具有一
致之物理特性，與真實之外消旋體相比較，其可能具有不
同的物理性質。外消旋混合物可能藉由熟習本技藝之人士
所已知之習知技術分離。由 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen
Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley, 1994)。

本發明包括式 1、2 或 3 之所有藥學上可接受之經同
位素標記的化合物，這些化合物中有一或多個原子被具有
相同原子序數，但其原子量或質量數與自然中佔大多數之
原子量或質量數不同的原子所取代。式 1、2 或 3 之經同
位素標記的化合物通常可藉由熟習本技藝之人士已知的習
知技術或藉由類似於所附之實例和製備方法中描述的方法
，使用適當之經同位素標記的試劑取代先前使用之非標
記試劑製備。尤其是，可以氘原子取代氫原子，因為這類

氬代化合物有時更耐新陳代謝。

本發明之範圍內亦包括式 1、2 或 3 之化合物的活性代謝物，即，在投服藥物時在體內形成（常常係藉由氧化或脫烷基化形成）之化合物。根據本發明之代謝物的一些實例包括

(i) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有甲基團者、其經甲基衍生物（ $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ）；

(ii) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有烷氧基團者、其經基衍生物（ $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ ）；

(iii) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有三級胺基團者、其二級胺基衍生物（ $-\text{NRR}' \rightarrow -\text{NHR}$ 或 $-\text{NHR}'$ ）；

(iv) 其中式 1 之化合物含有二級胺基團者，其一級胺基衍生物（ $-\text{NHR} \rightarrow -\text{NH}_2$ ）；

(v) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有苯基部分者、其酚衍生物（ $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ）；及，

(vi) 其中式 1、2 或 3 之化合物含有醯胺基團者、其羧酸衍生物（ $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ ）。

為了投予人類患者，式 1、2 或 3 之化合物的日總劑量通常係在 0.01 毫克至 500 毫克之範圍內，當然，這取決於投服模式。於本發明之另一實施例中，式 1、2 或 3 之化合物的日總劑量通常係在 0.1 毫克至 300 毫克之範圍內。再於本發明之另一實施例中，式 1、2 或 3 之化合物的日總劑量通常係在 1 毫克至 30 毫克之範圍內。該日總劑量可在單一或分割劑量中投服，且可由醫師斟酌落在本

文給予之典型範圍外。這些劑量係根據體重約 65 公斤至 70 公斤的普通人類個體。醫師將能輕易地決定用於體重落在此範圍外之個體（諸如嬰兒和老人）的劑量。

在乾粉吸入器和霧化劑的情況中，該劑量單位係藉由預先充填之膠囊、泡罩或藥袋或藉由使用重量餵料給藥室之系統決定。根據本發明之單位通常經過安排以投服經過計量的劑量或含有 1 至 5000 微克藥物的“吹藥”。日總劑量通常係在 1 微克至 20 毫克之範圍內，此劑量可在單一劑量，或更常在一整天內以分割之劑量投服。

式 1、2 或 3 之化合物可以本身之形式或以醫藥組成物（其含有有效劑量之至少一種本發明化合物作為活性組分，加上習用之藥學上無害的賦形劑及/或添加劑）之形式投服。

熟習本技藝之人士將可輕易察知適合用於投遞本發明之化合物的醫藥組成物及其製備方法。這樣的組成物及其製備方法可在，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995) 中找到。

式 1、2 或 3 之化合物可經口投服。口服投藥可能涉及吞嚥，以使該化合物進入胃腸道，或者可採用使化合物直接從口進入血流中之口腔或舌下投藥。適合用於口服投藥之調和物包括固體調和物，諸如片劑、含有顆粒、液體或粉劑的膠囊、錠劑（包括填充液體的）、咀嚼物、多-和奈米微粒、凝膠劑、固體溶液、脂質體、薄膜、陰道栓

劑、噴霧劑及液體調和物。

液體調和物包括懸浮液、溶液、糖漿和酞劑。這類調和物可作為軟或硬膠囊中之填充劑，且通常含有載體（例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適之油），以及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調和物亦可藉由重構固體來製備，例如從小藥袋。

式 1、2 或 3 之化合物亦可用於快速溶解、快速崩解的劑型中，諸如那些描述於 *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986, 由 Liang 和 Chen (2001)。在片劑劑型方面，根據劑量，藥物可佔該劑型之 1 重量%至 80 重量%，更常為 5 重量%至 60 重量%。除了藥物外，片劑一般含有崩解劑。崩解劑之實例包括羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶型纖維素、較低烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠化澱粉及藻酸鈉。一般而言，崩解劑將佔 1 重量%至 25 重量%。於本發明之一種實施例中，該崩解劑將佔該劑型之 5 重量%至 20 重量%。結合劑通常用於賦予片劑調和物黏合性質。合適之結合劑包括微晶型纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。片劑亦可能含有稀釋劑，諸如乳糖（一水合物、經噴霧乾燥之一水合物、無水物，等）、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶型纖維素、澱粉和磷酸氫鈣二水合物。片劑亦可能選擇性地

包含表面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯 80，和助流劑，諸如二氧化矽和滑石。當存在時，表面活性劑可能佔該片劑之 0.2 重量%至 5 重量%，且助流劑可能佔該片劑之 0.2 重量%至 1 重量%。片劑通常亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣，硬脂酸鋅，硬脂醯富馬酸鈉，及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔 0.25 重量%至 10 重量%。於本發明之一種實施例中，潤滑劑佔該片劑之 0.5 重量%至 3 重量%。其他可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及味道掩蔽劑。

示例性片劑含有多達約 80 重量%之藥物、約 10 重量%至約 90 重量%之結合劑、約 0 重量%至約 85 重量%之稀釋劑、約 2 重量%至約 10 重量%之崩解劑，及約 0.25 重量%至約 10 重量%之潤滑劑。

片劑摻合物可經直接壓製或藉由滾筒來形成片劑。或者，可能將片劑摻合物或摻合物部分在壓片前進行濕式、乾式或熔融粒化、熔融凝固或擠出。該最終調和物可能含有一或多層，並且可能經塗層或未塗層；其甚至可能經過包封。片劑調和物討論於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1*，由 H. Lieberman 和 L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)。

人或獸用之消費商品口服薄膜通常為柔軟之水溶性或水溶脹性薄膜劑型，其可迅速溶解或黏附於黏膜，且通常包含式 1、2 或 3 之化合物、成膜聚合物、結合劑、溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、黏度改質劑和溶

劑。該調和物之一些組分可執行超過一種功能。該成膜聚合物可選自天然多醣、蛋白質或合成之水膠體，且存在量通常在 0.01 至 99 重量%之範圍內，更常在 30 至 80 重量%之範圍內。其它可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及味道增強劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑（包括油）、潤滑劑、填充劑、消泡劑、表面活性劑及味道掩蔽劑。根據本發明之薄膜通常係經由將塗層在可剝離的背襯支撐物或紙上之水性薄膜蒸發乾燥來製備。這可在乾燥烤箱或烘道中完成（通常為組合之塗層乾燥機），或藉由冷凍乾燥或抽真空完成。

用於口服之固體調和物可配製成立即釋出及/或修改釋出。修改釋出包括延遲、持續、脈衝式、控制、針對性及程序控制釋出。用於本發明目的之合適的修改釋出之調和物描述於美國專利第 6,106,864 號中。其它合適之釋出技術，諸如高能分散體及滲透和塗層顆粒的細節可在 Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, 由 Verma 等人(2001)中找到。使用口香糖以達成受控釋出係描述於 WO-A-00/35298 中。

式 1、2 或 3 之化合物亦可被直接投予至血流中、肌肉中或內臟器官中。這類腸胃道外投藥包括靜脈內，動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下投藥。用於腸胃道外投藥之合適裝置包括針（包括微針）注射器、無針注射器及輸注技術。本發明化合物亦可被局部投予至皮膚或黏膜，即，皮膚給藥或透皮

給藥。

式 1、2 或 3 之化合物亦可經由鼻內途徑或經由吸入投藥，通常為來自乾粉吸入器之乾粉形式（單獨地或為混合物，例如在與乳糖之乾燥摻合物中，或為混合之組分顆粒，例如與磷脂混合，諸如磷脂醯膽鹼混合）、為來自使用或不使用合適之推進劑（諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷）的經加壓容器、唧筒、噴灑器、霧化器（較佳為使用電動力學來產生細霧之霧化器）或噴霧器之氣溶膠噴霧或為滴鼻劑。在鼻內使用方面，該粉末可能包含生物黏附劑，例如殼聚醣或環糊精。

該經加壓容器、唧筒、噴灑器、霧化器或噴霧器含有式 1、2 或 3 之化合物的溶液或懸浮液，該溶液或懸浮液中包含，例如乙醇、乙醇水溶液或用於分散、增溶或延長該化合物釋出之合適的替代試劑、作為溶劑之推進劑及可選擇之表面活性劑，諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

在用於乾粉或懸浮液調和物之前，將藥物產品微米化至適合藉由吸入遞送（通常小於 5 微米）的尺寸。這可能藉由任何適當之粉碎方法達成，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體加工以形成奈米顆粒、高壓均化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器之膠囊劑（例如，從明膠或羥丙基甲基纖維素製成）、泡罩和藥匣可配製成含有本發明化合物、合適之粉末基質（諸如乳糖或澱粉）及性能改質劑

(諸如 1-亮胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂) 的粉末混合物。乳糖可為無水的或為一水合物之形式，較佳為後者。其它合適之賦形劑包括葡聚醣、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

用於使用電動力學之霧化器以產生細霧的合適溶液調和物每次啟動時可含有 1 微克至 20 毫克之本發明化合物，且啟動體積可能在 1 微升至 100 微升之間變化。典型之調和物可能包含式 1、2 或 3 之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇和氯化鈉。可用於取代丙二醇之替代溶劑包括甘油和聚乙二醇。

合適之調味劑，諸如薄荷醇及左薄荷腦，或甜味劑，諸如糖精或糖精鈉可被加入本發明之那些供鼻內投藥的調和物中。用於鼻內投藥之調和物可使用，例如 PGLA 而配製成立即及/或修改釋出。修改釋出包括延遲、持續、脈衝式、控制、針對性及程序控制釋出。

式 1、2 或 3 之化合物亦可直接投予眼睛或耳朵，其通常為在等張、pH 值經過調整之無菌鹽水中的微米化懸浮液或溶液滴劑形式。

當使用任一種前述之投藥模式時，可將式 1、2 或 3 之化合物與可溶性大分子實體（諸如環糊精及其合適之衍生物或含有聚乙二醇之聚合物）組合，以改善其溶解度、溶解速度、味道、生物利用度及/或穩定性。例如，藥物-環糊精複合物被發現對大多數劑型和投藥途徑通常很有用。包合及非包合複合物均可使用。環糊精可作為輔助添

加劑（即，作為載體、稀釋劑或增溶劑），以作為與藥物直接複合的替代方法。最常用於這些目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可在國際專利出版物 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 及 WO-A-98/55148 中找到。

由於可能需要投服活性化合物之組合物（例如為了治療特定疾病或病況），本發明之範圍內包含將二或多種醫藥組成物（其中至少一種含有式 1、2 或 3 之化合物）方便地組合在適合共同投服該組成物之套組形式。因此，本發明之套組包含二或多種分隔的醫藥組成物（其中至少有一含有式 1、2 或 3 之化合物），以及用於分別保持該組成物之裝置，諸如容器、分開的瓶子或分開的鋁箔包。這類套組之實例為眾人熟悉之用於包裝片劑、膠囊等之泡罩包。這類套組特別適合用於投服不同劑型（例如口服和非經腸胃道）、用於在不同的給藥間隔投服分隔之組成物，或用於該分隔之組成物對彼此滴定。為了協助符合使用需要，該套組通常包含投藥指示且可能提供所謂的備忘錄援助。本發明之新穎化合物亦可用於獸醫學之領域中。除了用於前述所描述之供人類個體使用的非人類動物外，本發明之化合物對治療那些飼養以供人類食用之非人類動物亦特別有用。前述之用於人類個體之劑量和劑型可經過調整，以適應各種尺寸之動物，此為獸醫技藝中之一般技術人士所周知。

本發明之新穎化合物當被投予動物時可用於增加瘦肉含量、降低脂肪量、減少脂肪量百分比，及增加瘦肉：脂

肪。

因此，本發明亦提供影響胴體組成、增加瘦肉含量、降低脂肪量、減少脂肪量百分比、增加瘦肉：脂肪、提高平均日增重（ADG）或降低動物之飼料對增重比（F：G）或提高動物體內之飼料效率的方法，其中該方法包含投予動物有效量之具有式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽。於本方法之一種實施例中，該動物為飼養場動物。於本方法之另一種實施例中，該動物為育肥家畜。

術語“飼養場動物”係指其肉在指定之文化或國家中被認為可食用的動物。於一些實施方案中，這類術語可能包括，但不限於豬（家豬、野豬）、牛（野牛、家牛、犛牛）、鹿類（鹿、麋鹿、駝鹿）、綿羊類（羊/羔羊）、及山羊類（山羊）。飼養場動物亦可能為家禽，諸如被飼養以供肉類消費之雞或火雞。

術語“育肥家畜”係指加工前幾天、幾週或幾個月被正常養肥之動物。於一實施例中，該育肥家畜為牛。於另一實施例中，該育肥家畜為豬。於另一實施例中，該育肥家畜為家禽，諸如雞或火雞。於一實施例中，該育肥家畜為養殖魚。

於一較佳之實施例中，該動物為牛或豬。豬可為，例如母豬、仔豬、生長豬或育肥豬。牛可為，例如肉牛、斷奶後之犢牛、放牧小牛，或子宮內牛。

“增加瘦肉含量”一詞一般係指增加動物之肌肉，在許多情況下，這被認為對人類食物消費而言為更理想之屠

體。

“減少脂肪量”和“減少脂肪量百分比”係指減少動物體內之脂肪產生。

“瘦肉：脂肪”一詞，例如在“增加瘦肉：脂肪”中一般係指動物體內之瘦肉含量相對於動物體內之脂肪量之比例。在許多情況下，動物體內之瘦肉：脂肪增加被認為是製造對人類食物消費而言更理想之屠體。

“F：G”一詞係指輸入動物體內之飼料相對於動物增加之重量（輸出）的比例。從經濟觀點來看，F：G 下降會提高生產量。

本發明亦提供用於處理動物（尤其是非人類之動物）之獸用組成物，以取得本文所描述之方法的結果（例如增加 ADG），該組成物包含有效量之式 1、2 或 3 之化合物，或該化合物之藥學上可接受的鹽。

這類組成物可為獸醫技藝中一般技術人士已知之任何劑型。於一實施例中，本發明之獸用組成物為適合經口投予動物的形式。於另一實施例中，本發明之獸用組成物為適合經腸胃道外途徑投予動物的形式。於另一實施例中，本發明之獸用組成物為植入物形式，例如控制釋出或持續釋出之植入物。一般技術人士已知之可用於獸用組成物的其他劑型有，諸如栓劑或局部噴霧劑、乳膏或油膏。

用於口服投藥方面，獸用組成物可為膠囊、片劑（包括，但不限於經塗層之片劑）、丸劑、顆粒、粉劑、食品補充劑或液體形式，諸如口服液體懸浮劑或液體濃縮物。

這類口服形式可能適合直接投予動物，或者其可能被濃縮，而適於稀釋，例如將其與動物食品混合或以其它方式併入動物食品中，或經由溶解在動物飲水中稀釋。這類形式為獸醫技藝中一般技術人士所已知。

飼料組成物及用於與動物食品混合、摻合或組合之組成物將根據動物種類而有不同，但通常含有，諸如，但不限於下列物質：穀物、大豆粉、玉米芯粉、玉米粉、苜蓿粉、玉米糝、糖、甘蔗糖蜜、穀類及/或粉碎的穀物（例如玉米、大豆）、魚粉、骨粉及/或磨碎的骨，且亦可選擇地具有被併入其中之營養素，例如胺基酸、無機鹽、維生素及/或抗氧化劑。於一實施例中，本發明之化合物被塗覆在載體上或以其它方式被併入載體，例如適合餵食動物之玉米糝。

用於合成適合經腸胃道外投予動物之獸用組成物的方法為本技藝所已知且可用於本發明之獸用組成物。在供獸醫使用之經腸胃道外投予動物方面，本發明之化合物可與習知載體混合，諸如礦物油、玉米油、芝麻油、聚乙二醇（carbowax）、硬脂酸鈣等。於一實施例中，這類調和物被模塑成小丸，並以注射液或緩釋之皮下植入物形式投服。注射之頻率及/或量可根據動物之物種、大小及促進生長程度、屠體瘦肉率之改善，或所欲之飼料效率而有不同。

在家禽的情況中，本發明亦提供經由將 SARM（例如式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽）投予至卵

內來處理家禽之方法，以在家禽中取得本文所描述之方法的結果（例如增加 ADG、增加肌肉生長、減少脂肪產生）。本發明提供用於處理家禽之方法，該方法包含將有效量之 SARM 投予至卵內。本發明亦提供用於處理家禽之獸用組成物，該組成物為用於卵內投服之形式，且該組成物包含有效量之 SARM（例如式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽），及用於卵內投服之可接受的載體。卵內係指將各種物質注射、浸泡或以其他構想之遞送系統遞送入卵中。可用於將物質注射入卵的示例性卵內注射系統為 INOVOJECT®自動注射裝置（Embrex 公司，北卡羅來納州 Durham）。

用於本文所描述之獸醫方法及組成物之式 1、2 或 3 之化合物的有效量為可有效造成 ADG、瘦肉含量、瘦肉：脂肪、飼料效率增加，或使脂肪量減少的量。欲投服之有效量可能根據欲處理之特殊動物物種及所採用之特殊活性成分而略有不同，但一般而言，有效量為每公斤接受處理之動物體重投服約 0.1 毫克至約 60 毫克，較佳為約 0.1 毫克至約 30 毫克之化合物。於另一實施例中，該有效量為每公斤接受處理之動物體重投服約 0.3 毫克至約 30 毫克之化合物。一般而言，此量（約 0.1 毫克至約 60 毫克化合物/公斤動物體重）為每日投予動物之近似量；然而，其它給藥頻率（例如一次性的、每 2 天一次或每週一次）亦包括在本發明內。

例如：在卵內投藥之情況中，假設胚胎重量為約 1 克

至約 20 克，欲投服之化合物的有效量將在約 0.0001 毫克至約 1.2 毫克之範圍內。於另一實施例中，式 1、2 或 3 之化合物的有效量為欲以該化合物處理之動物的每日總飼料攝入量之約 0.1 至約 20 百萬分率（ppm）。

在卵內投服 SARM 方面，較佳地，於一實施例中，該 SARM 係在約第 E0 天至約第 E18 天投予卵，其中 E0 代表下蛋的日期。

本發明亦提供當哺乳動物在子宮內時，經由投予該哺乳動物 SARM（例如本文中之式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽）來處理哺乳動物（較佳為牛或豬）的方法。該處理方法係為了在哺乳動物中取得本文所描述之方法的結果（例如增加 ADG、增加肌肉生長、及/或減少脂肪製造）。咸信，子宮內投服 SARM（例如式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽）可增加哺乳動物中之肌肉纖維的總數。在哺乳動物中，該哺乳動物之壽命期間的所有全部肌肉細胞係在子宮內（即，出生前）生成。任何哺乳動物在出生後均不會產生新的肌肉細胞。本發明提供用於處理哺乳動物（較佳為豬或牛）之方法，該方法包含在子宮內投予哺乳動物有效量之 SARM。此方法增加哺乳動物之總肌細胞和肌纖維數目。本發明亦提供用於處理哺乳動物之獸用組成物，該組成物為用於子宮內投服之形式，且該組成物包含有效量之 SARM，例如式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及用於子宮內投服之可接受的載體。

子宮內投予哺乳動物通常係經由投予該子宮內哺乳動物之母親本文中所述之任何該母親可以接受之處理形式（例如口服、腸胃道外、在飼料中、在水中）來達成。於一實施例中，該 SARM（例如式 1、2 或 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽）係在該子宮內哺乳動物受孕後約 5 天至約 75 天投予該子宮內哺乳動物之母親。於另一實施例中，該 SARM 係在該哺乳動物還在子宮內時，在該哺乳動物受孕後約 5 天至約 35 天投予該哺乳動物之母親。於另一實施例中，該 SARM 係在該哺乳動物還在子宮內時，在該哺乳動物受孕後約 55 天至約 75 天投予該哺乳動物之母親。可將 SARM 投予該子宮內哺乳動物之母親的其他子宮內發育階段，以及處理之持續時間和頻率都包括在本發明範圍內；在考量本技藝已知之這類因素，例如哺乳動物之品種及哺乳動物的大小後將可決定這些發育階段、持續時間和頻率。

本發明之新穎化合物亦可有益地與獸醫領域中已知的其它活性藥物成分組合。這類組合可依本文之描述，將本發明之化合物在一個劑型或單位中投予動物，並將第二活性藥物成分在分開之劑型或單位中分別投予動物來達成。該二個分隔之劑型可在相同時間或以任何順序投予動物。於另一實施例中，本發明之化合物及該第二藥學成分（或其他藥物成分）係一起組合在同一劑型中並一起投予動物。

於一實施例中，本發明之化合物係與 β -腎上腺素能激

動劑或 β -腎上腺素能調節劑組合投予動物。這類組合可以推進本發明方法之目標，諸如增加 ADG 及增加瘦肉：脂肪，和飼料效率。可用於本發明之 β -腎上腺素能激動劑或調節劑之實例包括，但不限於齊帕特羅 (zilpaterol) (參見，例如美國專利第 4,900,735 號)、萊克多巴胺 (ractopamine) (參見，例如美國專利第 5,631,298 號)、沙丁胺醇 (salbutamol) (參見，例如美國專利第 3,644,353 號) 及西馬特羅 (cimaterol) (參見，例如美國專利第 5,248,695 號)。其它可用於本發明中之 β -腎上腺素能激動劑或調節劑的非限制性實例為海索那林 (hexoprenaline) (參見，例如美國專利第 3,329,709 號)、異丙腎上腺素 (isoprenaline) (參見，例如美國專利第 2,715,141 號)、利米特羅 (rimiterol) (參見，例如美國專利第 3,705,169 號)、異他林 (isoetharine) (參見，例如 DE 638650 (I. G. Farben, 1936))、奧西那林 (metaproterenol) (參見，例如美國專利第 3,341,594 號)、瑞普特羅 (reproterol) (參見，例如美國專利申請案第 US2002132830 號)、丙卡特羅 (procaterol) (參見，例如美國專利第 4,026,897 號)、卡布特羅 (carbuterol) (參見，例如美國專利 3,763,232 號)、妥布特羅 (tulobuterol) (參見，例如 DE 2244737)、吡丁醇 (pirbuterol) (參見，例如美國專利第 3,700,681 號)、馬布特羅 (mabuterol) (參見，例如美國專利第 4,119,710 號)、比托特羅 (bitolterol) (參

見，例如美國專利第 4,138,581 號）、克倫特羅（clenbuterol）（參見，例如美國專利第 3,536,712 號）及班布特羅（bambuterol）（參見，例如美國專利第 4,419,364 號）。

於另一實施例中，本發明之化合物可與抗生素組合投予動物，以實現利益（例如增加瘦肉含量、增加 ADG）。可用於本發明之抗生素的實例包括，但不限於四環素（參見，例如美國專利第 2,482,055 號）、土黴素（oxytetracycline）（參見，例如美國專利第 2,482,055 號）、硫黏菌素（tiamulin）（參見，例如美國專利第 3,919,290；3,987,194；及 4,278,674）、莫能菌素（monensin）（參見，例如美國專利第 3,839,557 及 3,995,027 號）及泰樂菌素（tylosin）（參見，例如美國專利第 4,048,268 及 4,283,388 號）。

於另一實施例中，本發明之化合物可與類固醇組合投予動物以實現本文所描述之獸醫方法的目標，諸如增加 ADG。可用於本發明中之類固醇的實例包括，但不限於醋酸美崙孕酮（melengestrol acetate）（參見，例如美國專利第 3,332,940；3,359,287；及 4,154,748 號）、醋酸群勃龍（trenbolone acetate）（參見，例如美國專利第 3,939,265 號）、玉米赤黴醇（zeranol）（參見，例如美國專利第 3,239,345 號）、及雌二醇，例如 Synovex® 或 Revalor®（參見，例如美國專利第 4,192,870 號）。

本發明亦提供藉由物理方法或製藥方法或生物製藥方

法來將 SARM 投予已被閹割之動物，例如本發明之式 1、2 或 3 之化合物。閹割係用於豬，尤其是公豬的情況中以減少，例如攻擊行為，以及在一些情況中，令人不快之公豬羶味 (taint)，這是荷爾蒙水準 (例如睪酮水準) 在動物體內產生之結果。閹割降低睪丸激素之水準，從而減少公豬之侵略和羶味。但是，閹割憑藉著減少某些激素之後果亦會影響豬的肉質。因此，本發明提供將 SARM (例如本發明之新穎化合物) 投予閹割之動物 (諸如閹割的豬)，以影響動物之屠體組成，增加動物之瘦肉含量、減少脂肪量、減少脂肪量%、增加瘦肉：脂肪、增加平均日增重 (ADG) 或降低動物中之飼料對增重比 (F：G)。

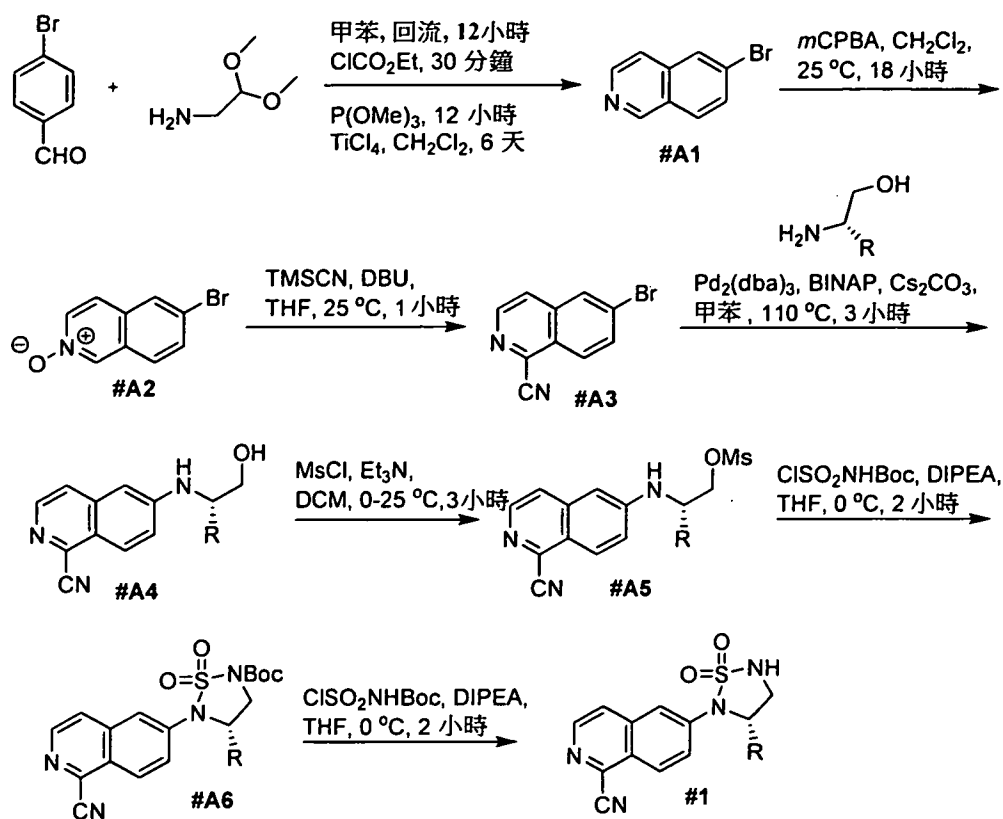
於本發明之一實施例中，動物之閹割方式為物理閹割。於本發明之另一實施例中，閹割係藉由藥物或生物製藥方法進行。閹割之生物製藥方法的實例包括，但不限於含有瞄準某些荷爾蒙，諸如 GnRH (促性腺激素釋出激素) 或 LHRH (促黃體激素釋出激素) 之抗體的疫苗，例如疫苗 Improvac® (參見，例如美國專利第 7,534,441 號)。閹割之其它藥物或生物製藥方法包括，但不限於己烯雌酚 (見，例如 U.V. Solmssen, Chem. Rev. 37, 481-598 (1945))、甲羥孕酮 (見，例如美國專利第 3,377,364 號) 及環丙孕酮 (見，例如美國專利第 3,234,093 號)。

式 1、2 或 3 之所有化合物可藉由以下所描述之特殊和一般實驗程序加上熟習本技藝之人士所周知之常識製造 (參見，例如 Comprehensive Organic Chemistry, Ed.

Barton and Ollis, Elsevier ; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons) 。

下列非限制性製備方法和實例說明本發明化合物之製備方法。

^1H 核磁共振 (NMR) 光譜在所有情況下與建議之結構相一致。特有之化學位移 (δ) 係以距離四甲基矽烷之百萬分低磁場表示，使用用於命名主要峰之常規縮寫：例如，s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰。質譜 (m/z) 係使用電噴灑離子化技術 (ESI) 或大氣壓化學電離技術 (APCI) 記錄。下列縮寫用於常見之溶劑： CDCl_3 ，氘代氯仿； d_6 -DMSO，氘代二甲亞砜； CD_3OD ，氘代甲醇；THF，四氫呋喃；DCM，二氯甲烷；EtOAc，醋酸乙酯；MeOH，甲醇；DMF，二甲基甲醯胺。“氨”係指特定比重為 0.88 之在水中的濃縮氨溶液。當使用薄層色層分析法 (TLC) 時其係指使用矽膠 60 F₂₅₄ 板之矽膠 TLC， R_f 為化合物在 TLC 板上移動之距離除以溶劑前沿在 TLC 板上移動之距離。



步驟 1. 6-溴異喹啉 (#A1) 之合成方法。將在無水甲苯 (1.5 升) 中之 4-溴苯甲醛 (300.0 克, 1620.0 毫莫耳) 與胺基乙醛二甲基縮醛 (170.4 克, 1620 毫莫耳) 的混合物在迪安-斯達克 (Dean-Stark) 冷凝器下回流 12 小時。將該溶液在真空下濃縮。將殘餘物溶解在無水 THF 中並冷卻至 -10°C 。加入氯甲酸乙酯 (193.3 毫升, 1782 毫莫耳), 並在 -10°C 攪拌 10 分鐘, 再使其回暖至室溫。接著, 將亞磷酸三甲酯 (249.6 毫升, 1782.0 毫莫耳) 逐滴加入反應混合物中並在室溫攪拌 10 小時。將溶劑在真空下蒸發, 將殘餘物溶解在無水 DCM (1.5 升) 中並攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 0°C , 並將四氯化鈦 (1.2 升, 6480 毫莫耳) 逐滴加入。將反應混合物在 40°C 攪拌 6 天。將反應混合物傾入冰中, 以 6N NaOH 水溶液將 pH

調節至 8-9。以 EtOAc 萃取該懸浮液三次。以 3M HCl 萃取有機層。以 3N NaOH 溶液將該酸性水溶液之 pH 值調節至 7-8，並以 EtOAc 萃取 2 次。將有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，以產生產物。將粗化合物溶解在最少量之 DCM 中，並與戊烷混合，以取得為淡棕色固體之化合物 #A1。產量：90 克（35%）。 R_f ：0.6（在石油醚中之 30% 醋酸乙酯）。

LCMS $m/z=209$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.82 (m, 2H), 8.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.56 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 9.35 (s, 1H)。

步驟 2. 6-溴異喹啉 2-氧化物 (#A2) 之合成方法。室溫下，將間-氯過氧苯甲酸 (120.0 克, 720.0 毫莫耳) 加入在 DCM (500 毫升) 中之 #A1 (90.0 克, 480.0 毫莫耳) 的溶液中，並將反應混合物攪拌 16 小時。將 1N NaOH 加入攪拌之反應混合物中以將 pH 調節至 7-8。將各層分開並以 DCM 萃取水層。將有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗產物。以正戊烷和乙醇 (8:2) 之混合物研製該固體產物，以產生為白色固體之 #A2。產量：65 克 (60%)。 R_f ：0.2 (EtOAc)。

LCMS $m/z=225$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.83 (m, 2H), 7.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H)。

步驟 3. 6-溴異喹啉-1-腈 (#A3) 之合成方法。在室溫下，將三甲基氰矽烷 (52.0 毫升, 580.0 毫莫耳) 在 15 分鐘內逐滴加入在 THF (500 毫升) 中之 #A2 (65.0 克, 290.0 毫莫耳) 和 DBU (50.0 毫升, 348.0 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物中，並以 DCM 萃取溶液。將有機層在無水 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗產物。以在石油醚中之 0-4% EtOAc 作為洗提液，使用矽膠 (100-200 網眼)，藉由管柱色層分析法將產物純化，以產生為白色固體之 #A3。產量：41 克 (61%)。 R_f : 0.6 (在石油醚中之 30% EtOAc)。

LCMS $m/z=233$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 8.07 (dd, $J=11.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)。

製備 #A4、#A5、#A6 之中間體及 #1、#2、#3、#4、#6、#7 的一般程序。

步驟 4. 經由以氫氣吹氣 15 分鐘，將在甲苯 (50 毫升) 中之 #A3 (1 當量) 的溶液脫氣，再在該溶液中加入 Pd_2dba_3 (0.03 當量)、BINAP (0.06 當量) 和 Cs_2CO_3 (3 當量)，然後加入胺基醇 (2 當量)。將混合物在氫氣下， 100°C 加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，並以水和鹽水洗滌。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮，以產生粗產物。使用在 DCM 中之 0-5%

MeOH，藉由矽膠（100-200 網眼管柱色層分析法將粗化合物純化。產量：25-45%。

步驟 5. 在 0°C 下，將 MsCl（1 當量）逐滴加入在 DCM（10 毫升）中之 #A4（1 當量）和 Et₃N（2 當量）的溶液中，並在室溫下攪拌 3 小時。以 DCM 稀釋反應混合物，並以水和鹽水洗滌。將有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥並濃縮。該粗產物不需進一步純化即可用於下一步驟中。

步驟 6. 在 0°C 下，將第三-丁醇（2 當量）緩慢地加入在甲苯（1 毫升/1 毫莫耳）中之氯磺醯異氰酸酯（2 當量）的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 45 分鐘。然後將此溶液（第三-丁基氯磺醯胺基甲酸酯）加入在 THF 中之 #A5（1 當量）和 DIPEA（4 當量）的溶液中，並在室溫下攪拌 12 小時。以水稀釋該反應混合物用並以 EtOAc 萃取之。以水、鹽水洗滌有機層，然後在無水 Na₂SO₄ 上乾燥並濃縮。使用在石油醚中之 0-40% EtOAc，藉由矽膠（100-200 網眼）管柱色層分析法將粗產物純化。

步驟 7. 在 0°C，將 TFA 加入在 DCM（8 毫升）中之 #A6（1 當量）的溶液中，並在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，以水稀釋，以飽和 NaHCO₃ 水溶液中中和後以 DCM 萃取之。以水洗滌有機層，然後在 Na₂SO₄ 上乾燥並濃縮。經由以 DCM 和戊烷研製來純化該粗產物，以提供該化合物。在外消旋物質之情況中，藉由手性製備型 HPLC 將對映異構體分開。

管柱：CHIRALPAK IA，4.6 毫米×250.5 微米；流動相：正己烷：EtOH（65:35）（用於 X3：35:65；用於 X2：70:30），流速：1 毫升/分鐘；洗提液：乙醇。

【實施方式】

實例 1

6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓（#1；R=CH₃）

LCMS m/z =289.1 (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 1.37 (d, *J*=6.3Hz, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.89 (dd, *J*=10.7, 2.1Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.62 (d, *J*=5.7Hz, 1H)。

實例 2

6-[(3S)-3-乙基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓（立體化學任意指定）（#2；R=CH₂CH₃）

LCMS m/z =303.1 (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 0.92 (t, *J*=7.4Hz, 3H), 1.61-1.86 (m, 2H), 3.36 (dd, *J*=12.6, 4.0Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=12.5, 6.5Hz, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=9.2, 2.3Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=9.3Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=5.7Hz, 1H)。

實例 3

6-[(3R) -1,1-二氧代-3- (2,2,2-三氟乙基) -1,2,5-噻二唑烷-2-基] 異喹啉-1-腈 (立體化學任意指定) (#3 ; R=CH₂CF₃)

LCMS $m/z=357.1$ (M+1) 。 ¹H NMR (400MHz , d₆-DMSO) : δ 2.72-3.02 (m , 2H) , 3.72-3.87 (m , 1H) , 4.94-5.06 (m , 1H) , 7.76 (d , J=2.2Hz , 1H) , 7.89 (dd , J=9.2 , 2.2Hz , 1H) , 8.19 (d , J=5.7Hz , 1H) , 8.28-8.36 (m , 2H) , 8.65 (d , J=5.7Hz , 1H) (水峰下之附加峰) 。

實例 4

6-[(3R) -1,1-二氧代-3- (2-苯乙基) -1,2,5-噻二唑烷-2-基] 異喹啉-1-腈 (立體化學任意指定) (#4 ; R=CH₂CH₂C₆H₅)

LCMS $m/z=379.2$ (M+1) 。 ¹H NMR (400MHz , d₆-DMSO) : δ 2.01 (br. s. , 2H) , 2.63-2.81 (m , 2H) , 3.51 (br. s. , 1H) , 3.71 (d , J=5.4Hz , 1H) , 4.52 (br. s. , 1H) , 7.10-7.39 (m , 5H) , 7.51 (br. s. , 1H) , 7.85 (d , J=9.1Hz , 1H) , 8.05 (d , J=4.8Hz , 1H) , 8.17-8.33 (m , 2H) , 8.62 (d , J=5.1Hz , 1H) 。

實例 5

6-[1-甲基-(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈 (#5; R=CH₃, N-CH₃)

在 0°C 下，將 K₂CO₃ (2 當量) 及 MeI (2 當量) 加入在 DMF (3 毫升) 中之 #1 (1 當量) 的溶液中並在室溫下攪拌 2 小時。以水稀釋反應混合物。將所產生之固體過濾，以水洗滌並乾燥。經由以 DCM 和戊烷研製來純化該粗產物，以取得該純化合物。

LCMS $m/z=303.1$ (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 1.34 (d, *J*=6.1Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.20 (dd, *J*=10.1, 6.5Hz, 1H) 3.77 (dd, *J*=10.2, 6.44Hz, 1H) 4.68 (q, *J*=6.3Hz, 1H) 7.85 (d, *J*=2.2Hz, 1H) 7.90 (dd, *J*=9.2, 2.3Hz, 1H) 8.21 (d, *J*=5.6Hz, 1H) 8.31 (d, *J*=9.1Hz, 1H) 8.66 (d, *J*=5.7Hz, 1H)。

實例 6

6-{(3R)-1,1-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,5-噻二唑烷-2-基}異喹啉-1-腈 (立體化學任意指定) (#6; R=*m*-CF₃-C₆H₅)

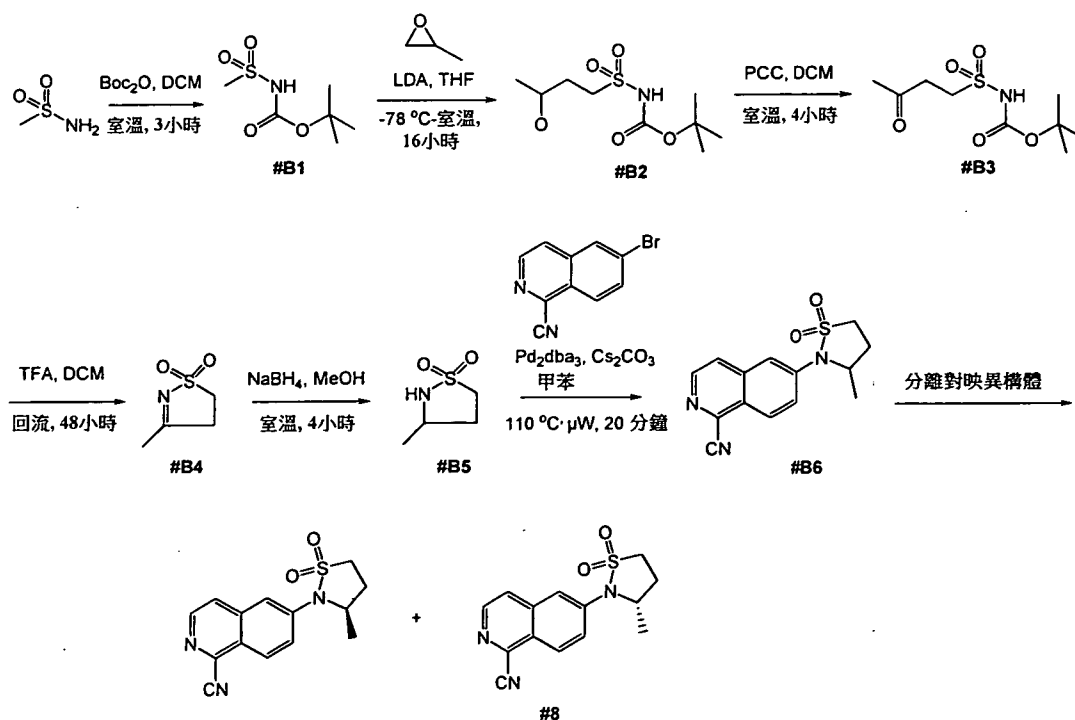
LCMS $m/z=419.1$ (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 3.41 (dd, *J*=12.7, 4.8Hz, 1H), 4.11 (dd, *J*=12.7, 6.9Hz, 1H), 5.84 (t, *J*=5.9Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.81 (dd, *J*=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.07 (d,

$J=5.8\text{Hz}$, 1H) , 8.22 (d , $J=9.2\text{Hz}$, 1H) , 8.51 (s , 1H) , 8.57 (d , $J=5.8\text{Hz}$, 1H) 。

實例 7

6-[(3S) -3- (4-氯苯基) -1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腈 (立體化學任意指定) (#7 ; R=*p*-Cl- C_6H_5)

LCMS $m/z=385.6$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 4.06 (dd , $J=12.5$, 6.9Hz , 1H) , 5.70 (t , $J=6.1\text{Hz}$, 1H) , 7.41-7.52 (m , 4H) , 7.57 (d , $J=2.2\text{Hz}$, 1H) , 7.78 (dd , $J=9.2$, 2.3Hz , 1H) , 8.06 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 8.20 (d , $J=9.2\text{Hz}$, 1H) , 8.43 (br. s. , 1H) , 8.56 (d , $J=5.8\text{Hz}$, 1H) (水峰下之附加峰) 。



步驟 1. 第三丁基甲磺醯胺基甲酸酯之合成方法

(#B1)。將在 DCM (200 毫升) 中之 Boc_2O (41.2 克, 189.2 毫莫耳) 的溶液逐滴加入在 DCM (200 毫升) 中之甲烷磺醯胺 (15.0 克, 157.7 毫莫耳)、 Et_3N (23.6 毫升, 173.5 毫莫耳) 和 DMAP (1.9 克, 15.8 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。將所得之懸浮液在室溫下攪拌 3 小時, 並在真空下濃縮。以 EtOAc (300 毫升) 稀釋所得之殘餘物, 並以 1N HCl (200 毫升) 酸化之。先以水, 再以鹽水洗滌有機層, 在 Na_2SO_4 上乾燥, 並在減壓下濃縮, 以取得粗混合物, 再以在石油醚中之 10% EtOAc 研製該粗混合物, 以產生為白色固體之 #B1 (25.0 克, 81%)。 R_f : 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

LCMS $m/z=194.3$ (M-H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.44 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 7.19 (s, 1H)。

步驟 2. 第三丁基 3-羥丁基磺醯胺基甲酸酯 (#B2) 之合成方法。Freitag, D., Metz, P. *Tetrahedron* 2006, 62(8), 1799-1805。在 -78°C , 將正丁基鋰 (10.2 毫升, 1M, 在己烷中, 10.2 毫莫耳) 加入在 THF (20 毫升) 中之二異丙胺 (1.7 毫升, 10.2 毫莫耳) 的溶液中, 並將所得混合物在 -78°C 攪拌 10 分鐘, 然後在 -5°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物再冷卻至 -78°C , 然後將在 THF (10 毫升) 中之 #B1 (1.0 克, 5.1 毫莫耳) 的溶液逐滴加入此反應混合物中 (將反應混合物溫度保持在 -78°C) 並持續攪拌 20 分鐘。在 -78°C 下, 將在 THF (15 毫升) 中之環氧丙

烷（0.47 毫升，6.7 毫莫耳）的溶液逐滴加入此反應混合物中，並持續攪拌 30 分鐘。將反應混合物緩慢升溫至室溫，並持續攪拌 16 小時。將混合物倒入冰冷之飽和 NH_4Cl 水溶液中。經由加入水來溶解所得之沉澱物，以 1N HCl 將混合物酸化至 $\text{pH} = 3$ 。以 DCM 萃取該水層。以鹽水洗滌有機層，在無水 Na_2SO_4 上乾燥、濃縮，以產生殘餘物，使用二乙醚作洗為提液將殘餘物在矽膠（230-400 網眼）上進行色層分析法，以產生為無色油之 #B2（0.3 克，25%）。 $R_f: 0.3$ (Et_2O)。

LCMS $m/z=252.1$ (M-1)。

步驟 3. Boc-保護之磺醯胺酮 (#B3) 的合成方法。將氯鉻酸吡啶噶（0.53 克，2.5 毫莫耳）加入在 DCM （15 毫升）中之 #B2（0.30 克，1.2 毫莫耳）的溶液中，並將所產生之暗棕色溶液在周圍溫度下攪拌 4 小時。以 Et_2O （10 毫升）稀釋該反應混合物，並持續攪拌 15 分鐘。將其通過矽膠（230-400 網眼）過濾，並以 Et_2O 洗滌，將濾液在減壓下濃縮，以產生為棕色油之 #B3（0.2 克 68%）。 $R_f: 0.4$ (Et_2O)。

LCMS $m/z=250.1$ (M-H)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.51 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (s, 1H)。

步驟 4. 不飽和雜環 (#B4) 之合成方法。將 TFA（4.2 毫升，55.7 毫莫耳）加入在 DCM （50 毫升）中之

#B3 (3.5 克, 13.9 毫莫耳) 的溶液中, 並將所產生之溶液加熱至回流 48 小時。冷卻後, 將 EtOH (40 毫升) 加入此溶液中並將此溶液在真空下濃縮至原體積之三分之一, 隨後在 -20°C 下結晶化, 以產生為灰白色固體之 #B4 (1.1 克, 61%)。 R_f : 0.3 (1:1, EtOAc/DCM)。

GCMS $m/z=133.0$ (M)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.34 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 4H)。

步驟 5. 飽和雜環 (#B5) 之合成方法。在 0°C , 將 NaBH_4 (0.46 克, 12.4 毫莫耳) 一小部分一小部分地加入在無水 MeOH (40 毫升) 中之 #B4 (1.1 克, 8.3 毫莫耳) 的溶液中, 並將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。以冰水將反應混合物焯火並以 DCM 萃取之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮, 以產生為無色油之純 #B5 (0.85 克, 77%)。 R_f : 0.4 (1:1, EtOAc/DCM)。

GCMS $m/z=135.1$ (M)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H)。

步驟 6. 偶聯產物 (#B6) 之合成方法。將 Pd_2dba_3 (0.094 克, 0.10 毫莫耳)、BINAP (0.19 克, 0.31 毫莫耳) 和 Cs_2CO_3 (3.3 克, 10.3 毫莫耳) 加入在甲苯 (10 毫升) 中之 6-溴異喹啉-1-腓 (0.8 克, 3.4 毫莫耳) 之脫氣溶液中, 接著在氮氣下加入 #B5 (0.52 克, 3.8 毫莫

耳)。將所產生之反應混合物在 110°C 下微波處理 20 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋、過濾，並以水洗滌濾液。將有機層分開，並以 EtOAc 萃取該水層。將有機層合併，在 Na₂SO₄ 上乾燥，並在減壓下蒸發，以產生粗混合物，使用在石油醚中之 25% EtOAc，將該粗混合物在矽膠（100-200 網眼）上進行色層分析，以產生為淺棕色固體之 #B6（0.25 克，25%）。R_f：0.4（25% EtOAc/石油醚）。

外消旋性：LCMS $m/z=288.1$ （M+H）。¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ 1.41（d， $J=6.3$ Hz，3H），2.27-2.38（m，1H），2.71-2.79（m，1H），3.30-3.38（m，1H），3.50-3.58（m，1H），4.38-4.44（m，1H），7.67（d， $J=2.1$ Hz，1H），7.71（dd， $J=2.1$ ，9.3Hz，1H），7.83（d， $J=5.7$ Hz，1H），8.35（d， $J=9$ Hz，1H），8.61（d， $J=5.7$ Hz，1H）。

將外消旋化合物進行色層分析以分離對映異構體。條件：管柱：CHIRAL PAK 1A，4.6×250 毫米，5 微米；管柱 ID：ANL_CHIR IA_145；流動相：A=己烷，B=異丙醇；ISOCRATIC：60:40；流量：0.8 毫升/分鐘；柱溫：25°C；洗提液：EtOH。

對映異構體 #8：手性 HPLC 純度：99.38%（保留時間 12.55 分鐘）。

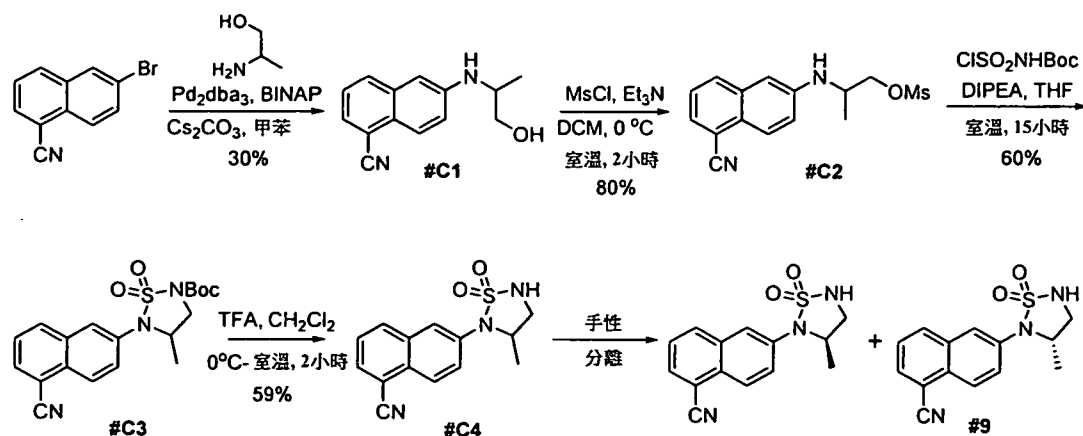
LCMS $m/z=287.9$ （M+H）。¹H NMR（300MHz，*d*₆-DMSO）：δ 1.30（d， $J=6.3$ Hz，3H），2.10-2.17（m，

1H) , 2.65-2.76 (m , 1H) , 3.51-3.55 (m , 1H) , 3.70-3.79 (m , 1H) , 4.50-4.57 (m , 1H) , 7.81 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.87 (dd , $J=2.7$, 9.0Hz , 1H) , 8.20 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) , 8.28 (d , $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.64 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 。

實例 8

6-[(3S) -3-甲基 -1,1-二氧代 -1,2-噁唑烷 -2-基]異喹啉 -1-腈

LCMS $m/z=287.9$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 1.31 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 3H) , 2.08-2.27 (m , 1H) , 2.67-2.74 (m , 1H) , 3.49-3.59 (m , 1H) , 3.71-3.79 (m , 1H) , 4.50-4.57 (m , 1H) , 7.81 (s , 1H) , 7.87 (d , $J=9.3\text{Hz}$, 1H) , 8.21 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) , 8.29 (d , $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.64 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 。 手性 HPLC 純度 : 98.9% (保留時間 20.42 分鐘) 。



步驟 1. 偶聯產物 (#C1) 之合成方法。以氫氣將在甲苯 (100 毫升) 中之 #A3 (1.0 克 , 4.3 毫莫耳) 的溶液吹

氣 15 分鐘。將 Pd_2dba_3 (0.12 克, 0.13 毫莫耳)、BINAP (0.24 克, 0.39 毫莫耳) 和 Cs_2CO_3 (4.7 克, 14.6 毫莫耳) 加入該溶液中, 再加入外消旋性 2-胺基丙-1-醇 (0.66 毫升, 8.6 毫莫耳)。將混合物在氬氣, 100°C 下加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 以 EtOAc 稀釋之, 並以水洗滌。以鹽水洗滌該有機層, 在 Na_2SO_4 上乾燥, 並在減壓下濃縮。使用在石油醚中之 25% EtOAc 作為洗提液, 將該粗化合物藉由矽膠色層分析純化, 以產生為黃色固體之產物 #C1 (0.3 克, 30%)。 R_f : 0.3 (在石油醚中之 40% EtOAc)。 LCMS $m/z=227.0$ (M+H)。

步驟 2. 甲磺酸產物 (#C2) 之合成方法。在 0°C 下, 將甲磺醯氯 (0.80 毫升, 10.6 毫莫耳) 加入在 DCM (40 毫升) 中之 #C1 (0.60 克, 2.7 毫莫耳) 和 Et_3N (1.4 毫升, 10.6 毫莫耳) 的溶液中, 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。以 DCM 稀釋反應混合物, 並以水洗滌。以鹽水洗滌有機層, 在 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物 #C2 (0.65 克之油狀固體) 無需純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.4 (在石油醚中之 40% EtOAc)。

LCMS $m/z=305.0$ (M+H)。

步驟 3. 環化之 Boc 保護的產物 (#C3) 之合成方法。將 ClSO_2NCO (1 毫升, 10.6 毫莫耳) 在 5 分鐘內逐滴加入第三丁醇 (1 毫升) 和甲苯 (2.5 毫升) 之混合物中, 並將反應混合物在室溫下攪拌 45 分鐘。將混合物 (第三丁基氯磺醯胺基甲酸酯) 加入在 THF (10 毫升)

中之#C2 (0.65 克, 2.1 毫莫耳) 和 DIPEA (1.8 毫升, 10.6 毫莫耳) 的溶液中, 並將該混合物在室溫下攪拌 15 小時。以 DCM 稀釋反應混合物並以水萃取。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並在真空中濃縮。使用在石油醚中之 25% EtOAc 將產物通過矽膠柱 (100-200 網眼) 純化以產生 0.5 克 (60%) 為灰白色固體之#C3。R_f: 0.5 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.29 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 9H), 3.62 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.75 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H)。

步驟 4. 外消旋混合物 (#C4) 和最終產物#9 之合成方法。在 0°C, 將 TFA (10 毫升) 加入在 DCM (10 毫升) 中之#C3 (0.50 克, 0.82 毫莫耳) 的溶液中, 並將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮, 以水稀釋, 並以 NaHCO_3 中和, 再以 DCM 萃取並以水洗滌之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮。經由以 DCM 和正戊烷處理來將粗化合物純化, 以產生 0.22 克 (59%) 為白色固體之#C4。R_f: 0.3 (在石油醚中之 60% EtOAc)。將#C4 (外消旋性, 220 毫克) 進行手性製備型 HPLC 以取得為灰白色固體之兩種對映異構體 (65 毫克之#9 和 35 毫克之另一對映異構體)。手性製備型 HPLC 條件:

管柱：CHIRALPAK IC，250×30 毫米，5 微米；流動相：正己烷/EtOH（60%/40%）；流速：30 毫升/分鐘。

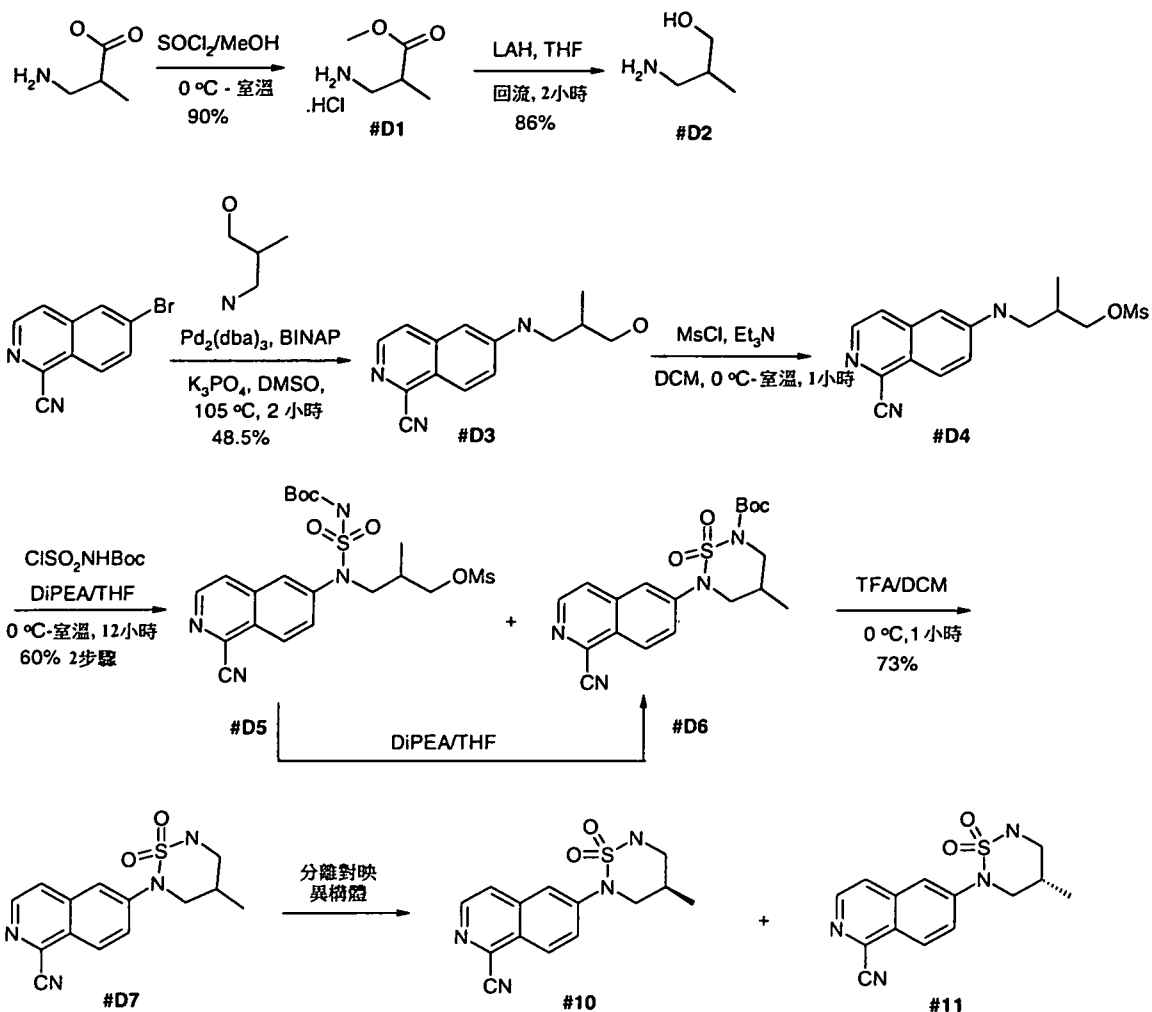
#9 之對映異構體：手性 HPLC 純度：98.60%（保留時間 10.93 分鐘）。

實例 9

6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]萘-1-腈

（立體化學為任意指定的）

LCMS $m/z=286.0$ (M-H)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.31 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.71 (dt, $J=12.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.99 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。手性 HPLC 純度：99.1%（保留時間 17.12 分鐘）。



步驟 1. 胺基酯 (#D1) 之合成方法。在 0°C 下，將亞硫酰氯 (8.5 毫升，116.5 毫莫耳) 加入在 MeOH (170 毫升) 中之胺基酸 (4.0 克，38.8 毫莫耳) 的溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。藉由 TLC 監測該反應，當起始物質消失後，將其冷卻至室溫，並加入固體 NaHCO_3 。將反應混合物過濾，在真空中濃縮，並以二乙醚研製所產生之殘餘物，以產生為白色固體之粗 #D1 (4 克，90%)。 R_f : 0.4 (t -BuOH : AcOH : 水 (4 : 0.5 : 0.5))。

GCMS $m/z=117.1$ (M)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.17 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.83-2.88 (m,

2H) , 3.03-3.05 (m , 1H) , 3.65 (s , 3H) , 8.02-8.30 (br s , 3H) 。

步驟 2. 胺基醇 (#D2) 之合成方法。在 0°C , 氮氣下, 將 #D1 (2.0 克 , 13.0 毫莫耳) 分批加入在 THF (75 毫升) 中之 LiAlH_4 (1.4 克 , 39.2 毫莫耳) 的懸浮液中。將反應混合物攪拌 30 分鐘, 然後在室溫下再攪拌 30 分鐘。將反應混合物回流 2 小時, 然後將其冷卻至 -10°C , 再小心地以冰冷的水 (1.4 毫升) 淬火。加入 10%NaOH 溶液 (2.8 毫升) 和冰冷的水 (4.2 毫升) , 並將混合物攪拌 15 分鐘。將其過濾, 以 EtOAc (3×100 毫升) 洗滌濾液, 在無水 Na_2SO_4 上乾燥並在真空下濃縮, 以取得為淡黃色液體之 #D2 (1.2 克 , 86%) 。 R_f : 0.2 (在 DCM 中之 20% MeOH) 。

^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 0.78 (d , $J=6.8\text{Hz}$, 3H) , 1.46-1.54 (m , 1H) , 2.41-2.45 (m , 2H) , 2.50-2.54 (m , 1H) , 3.22-3.34 (m , 4H) 。

步驟 3. 偶聯產物 (#D3) 之合成方法。在室溫下, 將 K_3PO_4 (6.1 克 , 28.8 毫莫耳) 、 BINAP (0.44 克 , 0.72 毫莫耳) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.32 克 , 0.36 毫莫耳) 加入在 DMSO 中之 6-溴-1-氫異喹啉 #A3 (1.7 克 , 7.2 毫莫耳) 、 #D2 (1.2 克 , 14.5 毫莫耳) 的脫氣懸浮液中。將反應混合物在 105°C 加熱 2 小時。將反應物冷卻至室溫, 加入水 (500 毫升) , 接著加入 EtOAc (100 毫升) , 並將該混合物攪拌 10 分鐘。將雙相混合物通過 Celite™ 墊過濾並

以 EtOAc (100 毫升) 洗滌。將有機層分離，並以 EtOAc (3×100 毫升) 萃取水層。將合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗物質。在 100-200 網眼矽膠上，使用在石油醚中之 50-70% EtOAc 作為洗提液，藉由管柱色層分析法將其純化，以取得為黃色固體之 #D3 (0.5 克，48.5%)。R_f: 0.4 (在石油醚中之 60% EtOAc)。

LCMS $m/z=242.0$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 0.97 (d, *J*=6.4Hz, 3H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.59 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=2.0, 1H), 7.01 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=9.2Hz, *J*=2.0Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.312 (d, *J*=6.0Hz, 1H)。

步驟 4. 甲磺醯化之偶聯產物 (#D4)。在 0°C，將三乙胺 (0.44 毫升，3.1 毫莫耳) 加入在 DCM 中之 #D3 (0.50 克，2.0 毫莫耳) 的溶液中。將甲磺醯氯 (0.25 毫升，3.1 毫莫耳) 在 10 分鐘內加入其中，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。藉由 TLC 監測，當起始物質消失後，以 DCM 將其稀釋，並以水洗滌之。將有機層分開，在 Na₂SO₄ 上乾燥並在減壓下濃縮，以產生為黃色固體之粗 #D4 (0.6 克，粗)。其不經任何純化用於下一步驟中。R_f: 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

LCMS $m/z=320.0$ (M+H)。¹H NMR (400MHz,

CDCl_3) : δ 1.17 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.32-2.37 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.26-3.41 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$, 1H), 7.09 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)。

步驟 5. 環化及非環化之中間體 (#D5、#D6)。在 -5°C ，將氯磺醯異氰酸酯 (1.2 毫升, 13.1 毫莫耳) 逐滴加入在甲苯 (4.0 毫升) 中之第三丁醇 (1.4 毫升, 13.1 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，然後將 THF (1 毫升) 加入所產生之懸浮液中，以產生澄清溶液。在另一燒瓶中，將 DIPEA (2.3 毫升, 13.1 毫莫耳) 加入在乾 THF (3 毫升) 中之 #D4 (0.6 克, 粗 2.6 毫莫耳) 的溶液中。在室溫下，在 20 分鐘之期間內將上述製備之試劑 ($\text{ClSO}_2\text{NH-Boc}$) 逐滴加入此反應混合物中。然後，將所產生之反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。以 EtOAc (100 毫升) 稀釋該混合物並以水 (100 毫升) 洗滌之。以 EtOAc (2×100 毫升) 洗滌該水層，並將所有有機層合併，在 Na_2SO_4 上乾燥，在減壓下濃縮，以產生粗產物 (LCMS 顯示出所需之 #D6 和未環化之 #D5)。使用在石油醚中之 10-30% EtOAc 作為洗提液，在 100-200 網眼矽膠上藉由管柱色層分析純化此粗產物，以取得所需之 #D6 (0.35 克, 47.8%)，和未環化之 #D5 (0.22 克, 粗)。

將該未環化之#D5 (0.22 克, 粗) 溶解於 THF (1 毫升) 中, 並將 DIPEA (0.6 毫升) 加入此溶液中。將反應混合物在室溫下另外攪拌 12 小時。之後, 以 EtOAc 稀釋 (100 毫升) 之, 並以水 (100 毫升) 洗滌之。以 EtOAc (2×100 毫升) 洗滌該水層, 將所有的有機層合併, 在 Na₂SO₄ 上乾燥並在減壓下濃縮, 以取得粗產物。使用在石油醚中之 10-30% EtOAc 作為洗提液, 在 100-200 網眼矽膠上藉由管柱色層分析純化此粗產物, 以產生所需之 #D6 (1.1 克, 13.2%)。#D6 之總量為 (0.5 克, 2 步驟為 60%, LCMS 純度為 82%)。R_f: 0.8 (在油醚中之 60% EtOAc)。

LCMS m/z=403.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.34-8.37 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.67 (d, J=6.0Hz, 1H)。

步驟 6. 外消旋體 #D7 和最終產物 (#10, #11)。在 0 °C, 將 TFA (5 毫升) 加入在 DCM (100 毫升) 中之 #D6 (0.15 克, 0.37 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在 0 °C 攪拌 1 小時。在 0 °C, 以飽和 NaHCO₃ 水溶液中中和該溶液。以水稀釋該混合物, 以 DCM (3×100 毫升) 萃取之。將合併之有機層在無水 Na₂SO₄ 上乾燥並在減壓下濃縮, 以取得外消旋體 #D7 (0.10 毫克, 73%)。

LCMS $m/z=303.0$ (M+H) 。 R_f : 0.3 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。

分離對映異構物：將#D7 進行手性分離，以產生最終化合物#10 (0.015 毫克) 及#11 (0.016 毫克) 。

管柱：CHIRALPAK IA，4.6×250 毫米，5 微米；流動相：正己烷/*i*-PrOH/DCM (60%/15%/15%)；流速：0.8 毫升/分鐘。

實例 10

6-[(4R) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓 (#10；R=(R)-CH₃)

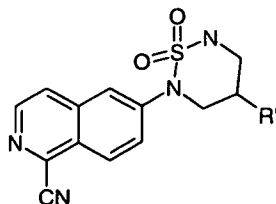
LCMS $m/z=303.0$ (M+1) 。 ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 0.98 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) , 2.22-2.26 (m, 1H) , 3.16-3.22 (m, 1H) , 3.34-3.39 (m, 1H) , 3.59-3.65 (m, 1H) , 3.77-3.81 (m, 1H) , 7.75-7.79 (m, 1H, 在 D₂O 交換中消失) , 7.95 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H) , 8.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) , 8.23-8.27 (m, 2H) , 8.703 (d, $J=5.2$ Hz, 1H) 。 R_f : 0.3 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。手性 HPLC 純度：98.2% (保留時間 11.43 分鐘) 。

實例 11

6-[(4S) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓 (#11；R=(S)-CH₃)

LCMS $m/z=301.0$ (M-1) 。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 0.98 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) , 2.22-2.27 (m, 1H) , 3.13-3.22 (m, 1H) , 3.32-3.39 (m, 1H) , 3.59-3.65 (m, 1H) , 3.77-3.81 (m, 1H) , 7.76-7.79 (m, 1H, 在 D_2O 交換中消失) , 7.96 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.23-8.27 (m, 2H) , 8.70 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 。 R_f : 0.3 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。 手性 HPLC 純度 : 97.5% (保留時間 12.81 分鐘) 。

以下通式之標的 #12、#13、#14、#15、#17、#18、#19、#20、#21、#22 係根據上文概述之用於標的 #10、#11 的類似程序製備。



實例 12

6-{(3R)-1,1-二氧代-3-(3-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-2-基}異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定) (#12; $R=\text{C}_6\text{H}_5$)

LCMS $m/z=365.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 3.39-3.57 (m, 2H) , 3.67-3.81 (m, 1H) , 3.87 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H) , 4.14 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 1H) , 7.26-7.48 (m, 5H) , 8.02 (d, $J=9.37\text{Hz}$,

2H) , 8.13 (br. s. , 1H) , 8.25 (d , $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 8.69 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) 。

實例 13

6- (4,4-二甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基) 異喹啉-1-腈 (#13 ; $R' = (gem-(\text{CH}_3)_2)$)

LCMS $m/z=317.0$ ($M+1$) 。 ^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 1.10 (s , 6H) , 3.16 (d , $J=7.3\text{Hz}$, 2H) , 3.55 (s , 2H) , 7.92 (dd , $J=9.1$, 2.1Hz , 1H) , 7.97-8.04 (m , 2H) , 8.21-8.28 (m , 2H) , 8.69 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

實例 14

6- (6,6-二氧代-6-硫代-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基) 異喹啉-1-腈 (#14 ; $R' = \text{環丙基}$)

LCMS $m/z=315.2$ ($M+1$) 。 ^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 0.66 (d , $J=6.2\text{Hz}$, 4H) , 3.24 (d , $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 3.64 (s , 2H) , 7.89-8.00 (m , 2H) , 8.03 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 8.21-8.27 (m , 2H) , 8.69 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

實例 15

6-[(4R) -4- (3-甲苄基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基] 異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定) (#15; R'=CH₂-[*m*-CH₃-C₆H₄])

LCMS $m/z=393.0$ (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 2.26 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 6.98-7.11 (m, 3H), 7.18 (t, *J*=7.5Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.93 (dd, *J*=9.1, 2.0Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.70 (d, *J*=5.6Hz, 1H) (水峰下附加質子且不能被整合)。

標的#16 係根據上文概述之用於標的#5 的類似程序製備。

實例 16

6-[(4R)-6-乙基-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓

(立體化學任意指定) (#16; R'=CH₃, *N*-C₂H₅)

LCMS $m/z=303.0$ (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 0.95 (d, *J*=6.3Hz, 3H), 1.15 (t, 3H), DMSO 峰下一個質子, 3.09-3.14 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 7.96 (dd, *J*=8.8Hz, *J*=2.1Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.703 (m, 1H)。

實例 17

6-(5-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基)異喹啉-1-腓

(外消旋混合物)

LCMS $m/z=303.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.39 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) , 1.79-1.94 (m, 1H) , 2.05 (dd, $J=14.1, 2.5\text{Hz}$, 1H) , 3.66-3.77 (m, 1H) , 4.03-4.18 (m, 2H) , 7.78-7.91 (m, 3H) , 8.34 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.66 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) (NH 質子交換) 。

實例 18

6-[(4S) -4- (4-甲基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基] 異喹啉-1-腭

(立體化學任意指定) (#18; $\text{R}'=(\text{S})\text{-}p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$)

LCMS $m/z=379.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$) : δ 2.29 (s, 3H) , 3.36-3.52 (m, 2H) , 3.71 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H) , 3.83 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) , 4.05-4.16 (m, 1H) , 7.19 (m, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.30 (m, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.95-8.05 (m, 2H) , 8.09-8.14 (m, 1H) , 8.21-8.28 (m, 2H) , 8.69 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

實例 19

6-[(4R) -4- (4-甲基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基] 異喹啉-1-腭

(立體化學任意指定) (#19; $\text{R}'=(\text{R})\text{-}p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$)

LCMS $m/z=379.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 2.29 (s, 3H) , 3.36-3.53 (m, 2H) , 3.63-3.77 (m, 1H) , 3.83 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) , 4.03-4.16 (m, 1H) , 7.19 (m, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.30 (m, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.94-8.05 (m, 2H) , 8.12 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) , 8.21-8.30 (m, 2H) , 8.69 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H) 。

實例 20

6-[(4S)-4-(3-甲苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定) (#20; R'=(S)-C₂H₅)

LCMS $m/z=317.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 0.94 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) , 1.31-1.44 (m, 2H) , 1.91-2.07 (m, 1H) , 3.19 (dd, $J=14.0$, 10.4Hz, 1H) , 3.37-3.48 (m, 1H) , 3.63 (dd, $J=12.4$, 10.3Hz, 1H) , 3.74-3.84 (m, 1H) , 7.73 (s, 1H) , 7.95 (dd, $J=9.1$, 2.2Hz, 1H) , 8.06 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 8.20-8.30 (m, 2H) , 8.70 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

實例 21

6-[(4S)-4-乙基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈

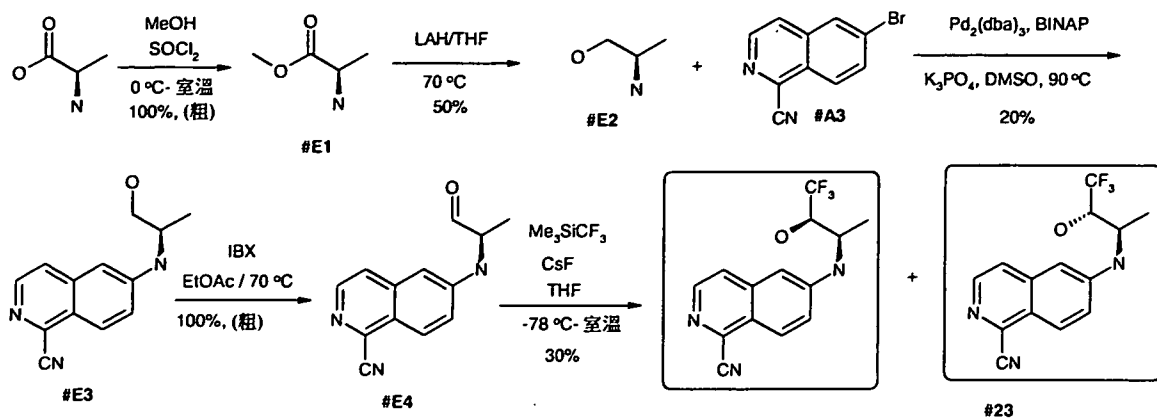
(立體化學任意指定) (#21; R'=(S)-m-CH₃-C₆H₄)

LCMS $m/z=379.1$ (M+1) 。 ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 2.32 (s, 3H) , 3.35-3.54 (m, 2H) , 3.66-3.79 (m, 1H) , 3.84 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) , 4.06-4.19 (m, 1H) , 7.12 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) , 7.17-7.22 (m, 1H) , 7.22-7.31 (m, 2H) , 7.96-8.05 (m, 2H) , 8.12 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 8.21-8.28 (m, 2H) , 8.69 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 。

實例 22

6-(1,1-二氧代-4-丙基-1,2,6-噻二嗪-2-基)異喹啉-1-腈
(外消旋混合物) (#22; R'=C₃H₇)

LCMS $m/z=331.2$ (M+1) 。 ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 0.81-0.96 (m, 3H) , 1.33 (br. s., 4H) , 2.09 (br. s., 1H) , 3.12-3.25 (m, 1H) , 3.41 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H) , 3.56-3.68 (m, 1H) , 3.77 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H) , 7.73 (dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$, 1H) , 7.95 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 8.20-8.30 (m, 2H) , 8.70 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。



步驟 1. 甲基丙胺酸 (#E1) 之合成方法。在 0°C，將亞硫醯氯 (18.4 毫升，252.8 毫莫耳) 加入在甲醇中之丙胺酸 (15.0 克，168.5 毫莫耳) 的溶液中。然後，將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。起始原料耗盡後，將反應物冷卻至 0°C 並以固體 NaHCO₃ 處理之。將漿液通過 Celite™ 墊過濾，並以甲醇 (100 毫升) 漂洗。將濾液在減壓下濃縮以提供殘餘物，並以 DCM 稀釋之，以水、鹽水洗滌、乾燥並濃縮以產生 #E1 (19.0 克，粗)。將其用於下一步驟中，無需進一步純化。R_f: 0.6 (在 DCM 中之 20% 甲醇)。

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.50 (br s, 3H)。

步驟 2. 胺基醇 (#E2) 之合成方法。將在 THF (300 毫升) 中之 #E1 (19.0 克，184.5 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C，並在 30 分鐘內將 LiAlH₄ (21.0 克，553.4 毫莫耳) 分批加入其中。將反應混合物在室溫下攪拌，直至反應混合物變成漿液，然後回流 2 小時。將反應混合物冷卻至室

溫，以 2N NaOH 溶液淬火至 pH 7。將該固體通過 Celite™ 墊過濾，並以 THF (100 毫升×3) 洗滌之。將濾液在減壓下濃縮，以產生粗物質。以 100% MeOH 作為洗提系統，藉由中性氧化鋁管柱色層分析法純化產物，以產生為棕色液體之 #E2 (6.0 克，43%)。R_f: 0.1 (在 DCM 中之 20% MeOH)。

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ 0.89 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.71-2.78 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H)。

步驟 3. 6-胺基異喹啉 (#E3) 之合成方法。將在無水 DMSO (35 毫升) 中之 #A2 (4.0 克，51.7 毫莫耳)、6-溴異喹啉-1-腓 #A3 (6.0 克，25.9 毫莫耳)、BINAP (3.2 克，5.2 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (2.3 克，2.6 毫莫耳) 及磷酸鉀 (11.0 克，51.7 毫莫耳) 的溶液在 80°C 加熱 2 小時。在 TLC 上觀察到 6-溴異喹啉-1-腓 #A3 完全消失。將反應混合物冷卻至室溫，通過 Celite™ 墊過濾，以水 (100 毫升) 稀釋該濾液。以 EtOAc (100 毫升×3) 萃取混合物。將合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗物質，使用在石油醚中之 40% EtOAc 作為洗提系統，藉由矽膠 (100-200 網眼) 管柱色層分析法將該粗物質純化，以產生為黃色固體之 #E3 (1.5 克，25.4%)。R_f: 0.4 (在石油醚中之 60% EtOAc)。

LCMS m/z=227.9 (M+H) ; ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ 1.18 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.36-3.47 (m,

1H) , 3.48-3.53 (m , 1H) , 3.60-3.66 (m , 1H) , 6.80-6.82 (m , 2H) , 7.32 (dd , $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz , 1H) , 7.72 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 7.87 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) , 8.30 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 4. 醛產物 (#E4) 之合成方法。將在 EtOAc (15 毫升) 中之 #E3 (0.70 克 , 3.1 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0 °C , 並將 IBX (1.7 克 , 6.2 毫莫耳) 分批加入其中。將反應混合物在 80°C 攪拌 2 小時並冷卻至室溫。然後, 將反應混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 漂洗。以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 毫升) 洗滌該濾液。收集有機層, 以水、鹽水洗滌之, 在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生 #E4 (0.7 克, 粗)。以此形式用於下一步驟中, 不經任何進一步之純化。R_f : 0.7 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。

LCMS M/Z=225.9 (M+H) 。

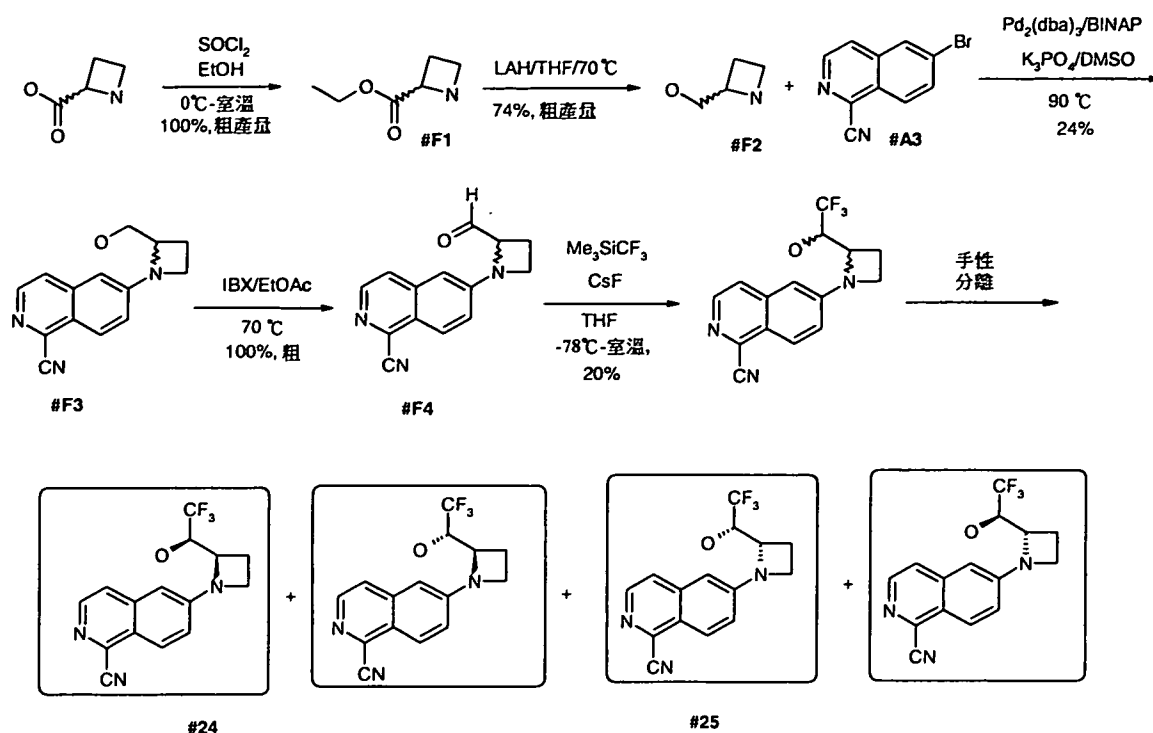
步驟 5. 產物 (#23) 之合成方法。將在 THF (15 毫升) 中之 #E4 (0.70 克, 粗, 3.1 毫莫耳)、氟化銫 (2.3 克, 15.5 毫莫耳) 的溶液冷卻至 -78°C , 並在 10 分鐘內將 Me₃SiCF₃ (0.7 毫升, 4.7 毫莫耳) 逐滴加入其中。攪拌 1 小時後, 將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。加入水 (50 毫升) , 並以 EtOAc (50 毫升 x3) 萃取該反應混合物。將合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生粗物質。使用在石油醚中之 30% EtOAc 作為洗提液, 在矽膠 (230-400 網眼) 上藉由色層分析法分離

該立體異構體，以產生化合物#23（55 毫克，6%）及其立體異構體（130 毫克，14%）。總產量（185 毫克，20%）。 R_f ：0.5（在石油醚中之 50% EtOAc）。手性 HPLC 純度：95.9%純度。使用結晶學來派定該絕對立體化學。

實例 23

6-{[(2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基}異喹啉-1-腓（#23）

LCMS $m/z=296.3$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 6.69 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)。



步驟 1. 氮雜環丁烷-2-羧酸乙酯 (#F1) 之合成方法。在 0°C ，將亞硫醯氯 (5.5 毫升，74.3 毫莫耳) 加入在乙醇中之氮雜環丁烷-2-羧酸 (5.0 克，49.5 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。當該起始物質耗盡後，將反應物冷卻至 0°C ，並以固體 NaHCO_3 處理之。將漿液通過 *Celite*TM 墊過濾並以乙醇 (100 毫升) 洗滌之。在減壓下去除濾液，以產生殘餘物，然後將其溶解於 DCM 中，並以水、鹽水洗滌，乾燥並濃縮之，以產生 #F1 (6.3 克，100%粗)。將殘餘物用於下一步驟中，不經任何進一步純化。 R_f : 0.6 (在 DCM 中之 10% MeOH)。

GCMS $m/z=129.2$; ^1H NMR (300MHz, D_2O): δ 1.33 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.70-2.92 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.37 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.21 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H)。

步驟 2. 氮雜環丁烷-2-基甲醇 (#F2) 之合成方法。將在 THF (300 毫升) 中之 #F1 (9.0 克, 70.0 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C。將 LiAlH_4 (8.0 克, 210.0 毫莫耳) 在 30 分鐘內分批加入其中。然後, 將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 再回流 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並在 0°C 下, 將飽和 NH_4Cl 水溶液 (80 毫升) 逐滴加入其中。將反應混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc (100 毫升×3) 洗滌之。將濾液在減壓下濃縮, 以產生粗 #F2, 使用在 DCM 中之 10% MeOH 作為洗提液, 藉由矽膠 (100-200 網眼) 管柱色層分析來純化粗 #F2, 以產生為棕色液體之 #F2 (4.5 克, 74%)。R_f: 0.2 (在 DCM 中之 20% MeOH)。

GCMS $m/z = 87.0$ (M+H)。

步驟 3. 6-胺基異喹啉 (#F3) 之合成方法。將在無水 DMSO (35 毫升) 中之 #F2 (4.5 克, 51.7 毫莫耳)、6-溴異喹啉-1-腓 (6.0 克, 25.9 毫莫耳)、BINAP (3.2 克, 5.1 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 克, 2.6 毫莫耳) 和磷酸鉀 (11.0 克, 51.7 毫莫耳) 的溶液在 80°C 加熱 2 小時。在 TLC 上觀察 6-溴異喹啉-1-腓至完全消失。將反應混合物冷卻至室溫, 通過 *Celite*TM 墊過濾並以水 (100 毫升) 稀釋濾液。以 EtOAc (100 毫升×3) 萃取該混合物。將合併之有機層在無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮, 以產生粗物質。使用在 DCM 中之 10% MeOH 作為洗提液, 在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法來純化該產物, 以產

生為黃色固體之外消旋 #F3 (1.5 克, 24.3%) 。 R_f : 0.4 (在石油醚中之 50% EtOAc) 。 手性 HPLC : 兩種對映異構體 (61.0% , 39.0%) 。

LCMS $m/z=240.1$ (M+H) 。 ^1H NMR (400MHz , d_6 -DMSO) : δ 2.19-2.27 (m , 1H) , 2.36-2.45 (m , 1H) , 3.67-3.84 (m , 3H) , 4.02-4.07 (m , 1H) , 4.33-4.39 (m , 1H) , 5.09 (t , $J=4.8\text{Hz}$, 1H) , 6.83 (d , $J=1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.33 (dd , $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.78 (d , $J=6.4\text{Hz}$, 1H) , 7.97 (d , $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 8.36 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 4. 醛 (#F4) 之合成方法。將在 EtOAc (45 毫升) 中之 #F3 (1.5 克 , 6.3 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C , 並將 IBX (3.5 克 , 12.6 毫莫耳) 在 10 分鐘內分批加入其中。將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫 , 通過 *Celite*TM 墊過濾 , 並以飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 洗滌該濾液。將有機層分離 , 以水、鹽水洗滌之 , 在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮 , 以產生 #F4 (1.5 克 , 粗) 。其不需進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.5 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。

LCMS $m/z=238.1$ (M+H) 。

步驟 5. 產物 (#24 , #25) 之合成方法。將在 THF (30 毫升) 中之 #F4 (如上述之 1.5 克粗物質 , ~6.3 毫莫耳) 和氟化鈾 (5.1 克 , 34.2 毫莫耳) 的溶液冷卻至 -78°C 。在 10 分鐘內將 Me_3SiCF_3 (1.5 毫升 , 9.5 毫莫耳) 逐

滴加入混合物中。將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。以水（100 毫升）稀釋該反應混合物，並以 EtOAc（100 毫升×3）萃取之。將該合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗物質。使用在石油醚中之 40% EtOAc 作為洗提液，以在矽膠（230-400 網眼）上藉由色層分析法純化，以提供不可分割之非對映異構體（650 毫克，產量 33%）混合物，將其藉由手性製備型 HPLC 進一步分離，以產生標的化合物 #24（92 毫克，5%）和 #25（44 毫克，2%）及其他兩種非對映異構體。

最終標的 #24。R_f：0.3（在石油醚中之 50% EtOAc）。手性 HPLC 純度：98.2%。

最終標的 #25。R_f：0.4（在石油醚中之 50% EtOAc）。手性 HPLC 純度：99.0%。

實例 24

6-{(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基}異喹啉-1-腈 (#2)

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=308.0$ (M+1)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.39-2.50 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.83 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H, 在 D₂O 交換中消失), 6.16 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.81 (d,

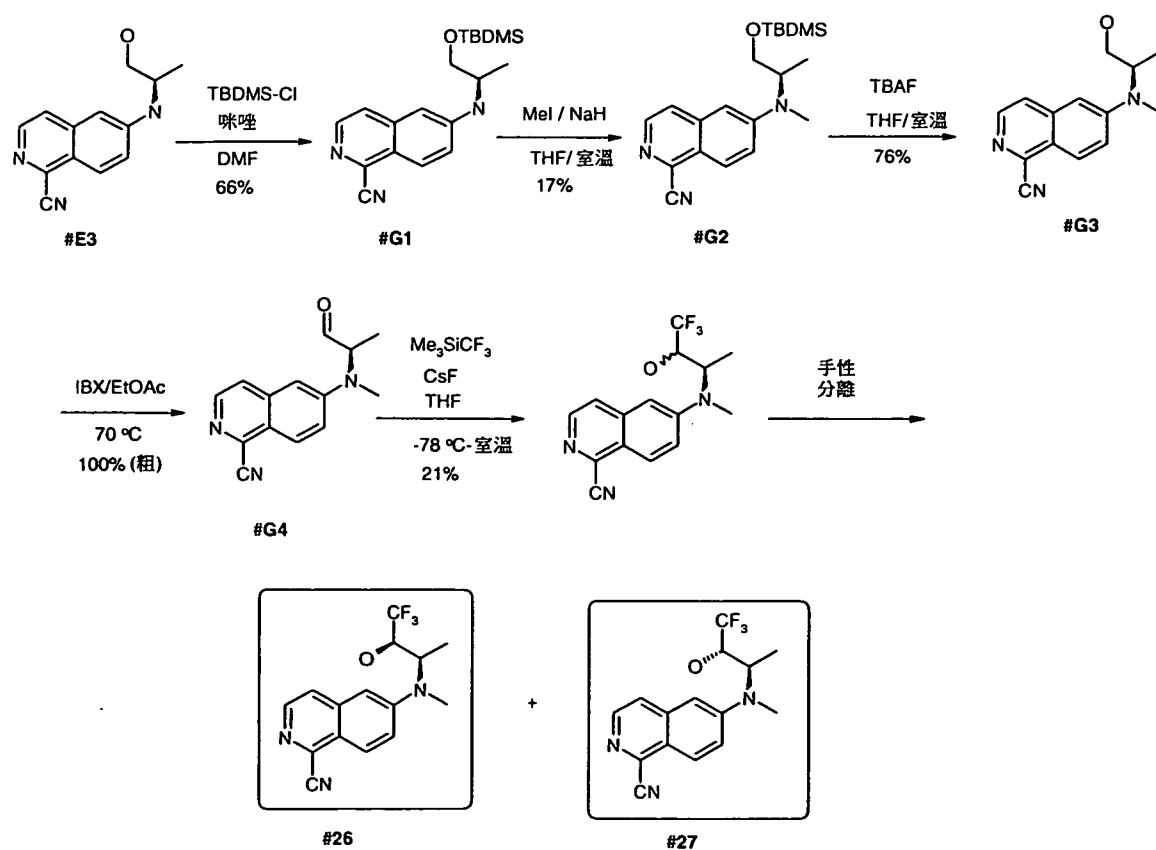
$J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.17 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 。

實例 25

6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基}異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=308.0$ (M+1) 。 ^1H NMR (300MHz , CDCl_3) : δ 2.32-2.50 (m , 1H) , 2.85-2.30 (m , 1H) , 3.87-3.95 (m , 1H) , 4.27-4.32 (m , 1H) , 4.54-4.67 (m , 2H) , 5.29 (br s , 1H , 在 D_2O 交換中消失) , 6.19 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 6.89 (dd , $J=9.0\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.35 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 7.83 (d , $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.19 (d , $J=6.3\text{Hz}$, 1H) 。



步驟 1. 第三丁基二甲基甲矽烷醇 (#G1) 之合成方法。在 0°C，將第三丁基二甲基氯矽烷 (0.9 克，6.2 毫莫耳) 加入在 DMF (10 毫升) 中之 #E3 (0.7 克，3.1 毫莫耳) 和咪唑 (0.6 克，9.2 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。在起始物質消耗後，以水 (50 毫升) 稀釋該反應混合物並以 EtOAc (50 毫升×3) 萃取之。將合併之有機層乾燥，並在減壓下濃縮，以產生粗 #G1。使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液，在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法來純化該產物，以產生為棕色固體之 #G1 (0.7 克，66.5%)。R_f: 0.5 (在石油醚中之 30% EtOAc)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.0Hz, 3H), 3.65-3.75 (m, 3H), 4.59 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05 (dd, J=1.6Hz, 8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.0Hz, 1H)。

步驟 2. 第三丁基二甲基矽烷甲醇 (#G2) 之合成方法。在 0°C，將 #G1 (0.70 克，2.1 毫莫耳) 逐滴加入在 THF (15 毫升) 中之 NaH (0.20 克，8.2 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，然後加入 MeI (0.40 毫升，6.2 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在 50°C 攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻，以冰冷的水 (10 毫升) 淬火，並以 EtOAc (25 毫升×2)

萃取之。將所有的有機層合併，在無水 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮，以產生為油狀固體之粗 #G2。使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液，在矽膠（100-200 網眼）上藉由色層分析法來純化該產物，以產生為黃色固體（0.13 克，17.3%）之 #G2。 R_f : 0.6（在石油醚中之 30% EtOAc）。

LCMS $m/z=356.1$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.002 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.26 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 6.82 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.6Hz, 1H), 7.54 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)。

步驟 3. *N*-甲基胺基醇 (#G3) 之合成方法。在室溫下，將 1M TBAF (2 毫升，在 THF 中，2.1 毫莫耳) 之溶液加入在 THF (10 毫升) 中之 #G2 (0.25 克，1.0 毫莫耳) 的溶液中。以 EtOAc (50 毫升) 稀釋該反應混合物，並以水和鹽水洗滌該有機層。將合併之有機層在無水 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以產生粗 #G3。使用 100% EtOAc 作為洗提液，在矽膠（100-200 網眼）上藉由色層分析法來純化該粗產物，以產生為黃色油狀液體之 #G3 (0.13 克，75.4%)。 R_f : 0.3（在石油醚中之 40% EtOAc）。

LCMS $m/z=242.0$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz,

CDCl₃) : δ 3.05 (s, 3H) , 3.68 -3.81 (m, 3H) , 3.36 -3.63 (m, 1H) , 6.93 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.50 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 9.2Hz , 1H) , 7.58 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 8.12 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) , 8.38 (q, 1H) 。

步驟 4. *N*-甲基胺基醛 (#G4) 之合成方法。將在 EtOAc (5 毫升) 中之 #G3 (0.13 克, 0.54 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C , 並將 IBX (0.38 克, 1.3 毫莫耳) 分批加入其中。將該反應混合物在 70°C 攪拌 2 小時, 然後將其冷卻至室溫, 通過 *Celite*TM 墊過濾, 並以 EtOAc (25 毫升) 洗滌之。以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升)、水及鹽水洗滌該濾液。將有機層分開, 在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生 #G4 (0.13 克, 粗)。該產物不需進一步純化即可用於下一步驟中。R_f: 0.5 (在石油醚中之 60% EtOAc) 。

LCMS $m/z = 240.0$ (M+H) 。

步驟 5. 產物 (#26 , #27) 之合成方法。將在 THF (5 毫升) 中之 #G4 (0.13 克, 粗, 0.54 毫莫耳)、氟化銫 (0.40 克, 2.7 毫莫耳) 的溶液冷卻至 -78°C , 並在 10 分鐘內將 Me₃SiCF₃ (0.12 毫升, 0.8 毫莫耳) 逐滴加入其中。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。加入水 (2 毫升), 以 EtOAc (100 毫升) 稀釋該混合物, 以水、鹽水洗滌、在無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生該產物之粗混合物。藉由手性製備型 HPLC 分離該異構體, 以產生化合物 #26 (23 毫克, 13.6%) 及 #27 (11 毫克,

6.5%)。總產量 (34 毫克, 21%)。

#26. R_f : 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc)。手性
HPLC 純度: 97.9%。

#27. R_f : 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc)。手性
HPLC 純度: 98.5%。

實例 26

6- { 甲基 [(2R,3R) -4,4,4-三氟 -3-羥基丁 -2-基] 胺基 } 異喹
啉 -1-腈

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=310.1$ (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -
DMSO) : δ 1.32 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) , 2.94 (s, 3H) ,
4.20-4.26 (m, 1H) , 4.40-4.45 (m, 1H) , 6.67 (d,
 $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.64 (d, $J=9.9\text{Hz}$,
1H) , 7.85 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 8.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$,
1H) , 8.38 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H) 。

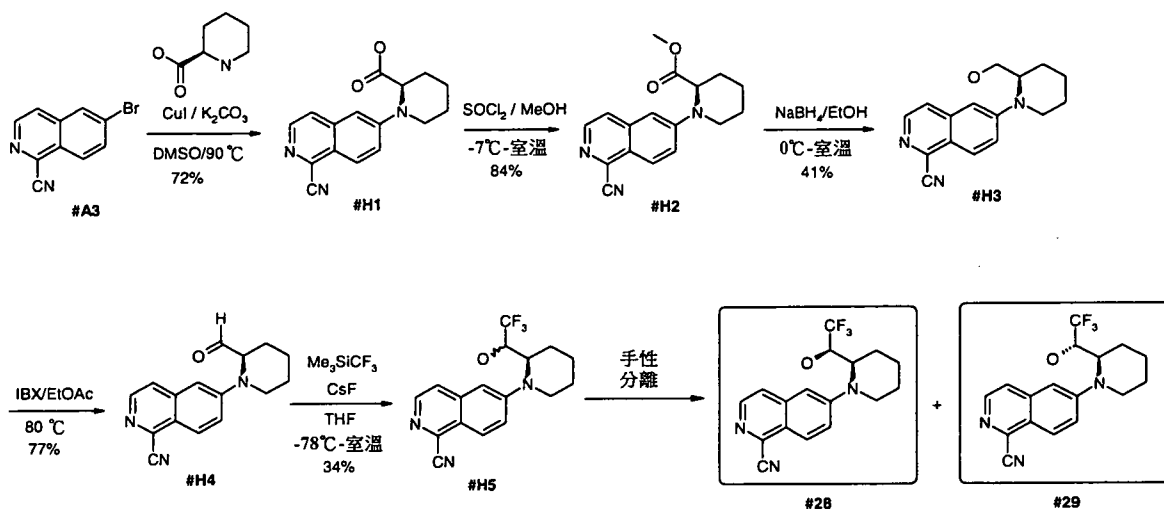
實例 27

6- { 甲基 [(2R,3S) -4,4,4-三氟 -3-羥基丁 -2-基] 胺基 } 異喹
啉 -1-腈

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=310.1$ (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -
DMSO) : δ 1.30 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) , 2.97 (s, 3H) ,
4.22-4.25 (m, 1H) , 4.49-4.53 (m, 1H) , 6.55 (d,

$J=6.3\text{Hz}$, 1H) , 7.07 (s , 1H) , 7.65 (d , $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 7.83 (d , $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 8.04 (d , $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.37 (d , $J=9.2\text{Hz}$, 1H) 。



步驟 1. 產物 (#H1) 之合成方法。將在 DMSO (15 毫升) 中之 6-溴異喹啉-1-腈 #A3 (4.5 克, 19.3 毫莫耳)、(R)-六氫吡啶羧酸 (2.7 克, 20.9 毫莫耳)、CuI (3.2 克, 1.9 毫莫耳) 和 K_2CO_3 (5.4 克, 39.1 毫莫耳) 的混合物在 90°C 加熱 5 小時。在 TLC 上觀察 6-溴異喹啉-1-腈之消耗。將反應混合物冷卻至室溫, 通過 *Celite*TM 墊過濾, 以 EtOAc 漂洗並以水 (200 毫升) 稀釋濾液。以 EtOAc (100 毫升×3) 洗滌該濾液。將合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥、過濾並在減壓下濃縮, 以產生粗物質。以戊烷研製此粗物質, 以產生為純黃色固體之 #H1 (4 克, 72%)。 R_f : 0.1 (EtOAc)。

LCMS $m/z=281.9$ (M+H)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.56-1.89 (m, 3H) , 2.26 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H) , 2.71 (dd, $J=15.3\text{Hz}$, 17.4Hz , 1H) , 3.16 (td ,

$J=12.6\text{Hz}$, 3.6Hz , 1H) , 3.90 (d , $J=11.7\text{Hz}$, 1H) , 4.99 (d , $J=3.3\text{Hz}$, 1H) , 7.26 (d , $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 7.75 (dd , $J=9.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.86 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) , 7.98 (d , $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 8.41 (d , $J=6.3\text{Hz}$, 1H) , 12.60 (br s , 1H) 。

步驟 2.甲酯產物 (#H2) 之合成方法。在 0°C , 將亞硫醯氯 (2.0 毫升 , 28.6 毫莫耳) 加入在甲醇中之 #H1 (4.0 克 , 14.3 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。當起始物質耗盡後, 將反應物冷卻至 0°C , 並以固體 NaHCO_3 處理之。過濾混合物, 以除去固體, 並在減壓下濃縮該濾液。以 EtOAc 稀釋殘餘物, 以水和鹽水洗滌之。將有機層在無水 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生粗物質。使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液, 在矽膠 ($100\text{-}200$ 網眼) 上藉由管柱色層分析法來純化該粗物質, 以產生 #H2 (3.5 克 , 84%) 。 R_f : 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc) 。

LCMS $m/z=296.0$ ($\text{M}+\text{H}$) 。 ^1H NMR (400MHz , $d_6\text{-DMSO}$) : δ $1.56\text{-}1.61$ (m , 1H) , $1.71\text{-}1.89$ (m , 3H) , 2.24 (d , $J=12\text{Hz}$, 1H) , 2.73 (d , $J=15.2\text{Hz}$, 1H) , 2.87 (d , $J=15.2\text{Hz}$, 1H) , 3.57 (s , 3H) , 3.91 (d , $J=11.2\text{Hz}$, 1H) , 5.14 (d , $J=3.6\text{Hz}$, 1H) , 7.29 (d , $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.76 (dd , $J=2.8\text{Hz}$, 9.6Hz , 1H) , 7.87 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 7.99 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) , 8.43 (d , $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 3. 醇 (#H3) 之合成方法。將在乙醇 (35 毫升) 中之 #D2 (3.5 克, 11.9 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C, 並在 30 分鐘內將 NaBH₄ (0.90 克, 23.7 毫莫耳) 分批加入其中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在 0°C, 將水 (10 毫升) 加入該反應混合物中, 並在減壓下除去乙醇。以 EtOAc (300 毫升) 稀釋所產生之粗物質, 並水洗滌之。將有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥並在減壓下濃縮, 以產生粗物質。使用在石油醚中之 30% EtOAc 作為洗提液, 在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法來純化該粗物質, 以產生 #H3 (1.3 克, 41%)。R_f: 0.5 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

LCMS $m/z=268.0$ (M+H)。¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) : δ 1.51-1.64 (m, 4H), 1.77 (d, *J*=10.5, 1H), 1.94 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.48-3.66 (m, 2H), 3.81 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.74 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.1Hz, 9.9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=9.9Hz, 1H) 8.36 (d, *J*=5.4Hz, 1H)。

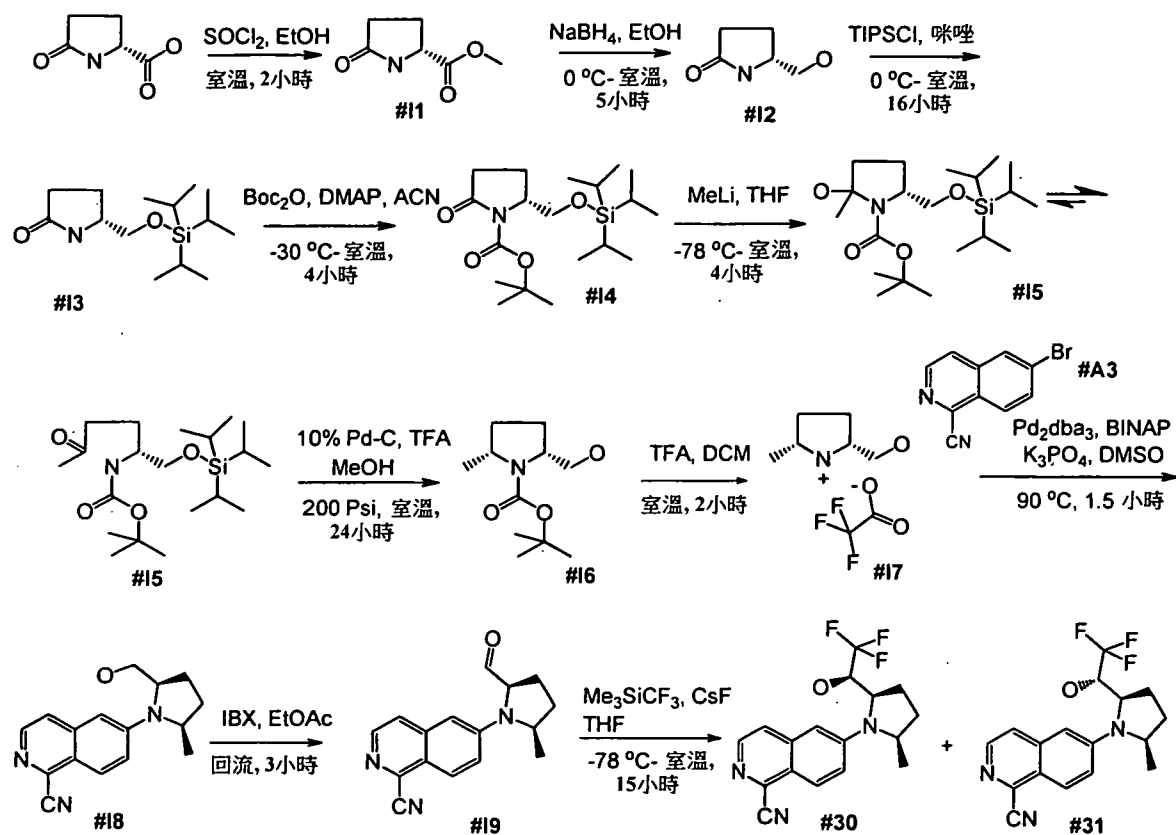
步驟 4. 醛 (#H4) 之合成方法。將在 EtOAc (10 毫升) 中之 #H 3 (1.3 克, 4.9 毫莫耳) 的溶液冷卻至 0°C, 並在 10 分鐘內將 IBX (2.7 克, 9.7 毫莫耳) 一部分一部分地加入其中。將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時, 冷卻至室溫, 並通過 Celite™ 墊過濾。以飽和 NaHCO₃ 水溶

液 (30 毫升) 洗滌該濾液。將有機層分開，以水、鹽水洗滌之，在無水 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮，以產生 #H4 (1 克，粗)。此物質不需任何進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.6 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.48-1.52 (m, 1H), 1.53-1.74 (m, 3H), 3.01-3.20 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 5.07 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=5.4$, 1H), 7.99 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.67 (s, 1H)。

步驟 5. 產物 (#28, #29) 之合成方法。將在 THF (10 毫升) 中之 #D4 (1.0 克，粗，3.8 毫莫耳)、CsF (3.1 克，20.5 毫莫耳) 的溶液冷卻至 -78°C 。在 10 分鐘內，將 Me_3SiCF_3 (0.47 毫升，6.0 毫莫耳) 逐滴加入其中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在 0°C 下加入水 (20 毫升)。以 EtOAc (100 毫升 $\times 3$) 洗滌該混合物。將合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥，並在減壓下濃縮，以產生粗物質。使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液，在矽膠 (230-400 網眼) 上藉由色層分析法純化，以產生最終化合物之混合物 (500 毫克，94% LCMS 純度)。將此混合物再次藉由手性製備型 HPLC 純化，以產生標的化合物 #28 (303 毫克，24%) 和 #29 (104 毫克，8%)。總產量 (407 毫克，32%)。最終標的 GCSW #193966:

1H) , 3.92 (d , $J=13.8\text{Hz}$, 1H) , 4.36 (br s , 1H) , 4.55-4.60 (m , 1H) , 6.64 (d , $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 7.24 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.65 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 9.6Hz , 1H) , 7.83 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) , 7.99 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) , 8.38 (d , $J=5.4\text{Hz}$, 1H) 。



步驟 1. 胺基酯 (#11) 之合成方法。在 0°C , 將亞硫醯氯 (56.0 毫升, 775.0 毫莫耳) 逐滴加入在甲醇 (1.3 升) 中之胺基酸 (100.0 克, 775.0 毫莫耳) 的溶液中, 並將該反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空下去除過量之甲醇, 以產生粗混合物。將其溶解於 DCM 中, 以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌, 在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮之, 以產生為黃色液體之粗 #11 (80 克, 72%)。 R_f : 0.4 (在 DCM 中之 10% MeOH, KMnO_4 活化)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.92-2.01 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.16-4.20 (m, 1H), 8.00 (s, 1H)。

步驟 2. 胺基醇 (#I2) 之合成方法。在 0°C, 在 30 分鐘之期間內將 NaBH_4 (21.1 克, 558.9 毫莫耳) 分批加入在乙醇 (800 毫升) 中之 #I1 (80.0 克, 558.9 毫莫耳) 的溶液中並在室溫下持續攪拌 5 小時。以濃 HCl 將反應混合物酸化, 通過 *Celite*TM 墊過濾並以乙醇洗滌。在真空下除去乙醇, 以產生為無色黏性液體之 #I2 (48 克, 75%)。R_f: 0.3 (在石油醚中之 50% EtOAc, KMnO_4 活化)。

LCMS $m/z=116.0$ (M+H)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.65-1.78 (m, 1H), 1.90-2.13 (m, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 3.30 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3.46-3.56 (m, 1H), 7.59 (s, 1H)。

步驟 3. TIPS 醚 (#I3) 之合成方法。在 0°C, 將 TIPSCI (55.5 毫升, 260.6 毫莫耳) 逐滴加入在 DCM (500 毫升) 中之 #I2 (25.0 克, 217.1 毫莫耳) 和咪唑 (19.2 克, 282.2 毫莫耳) 的溶液中, 並將該反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。以水將反應混合物淬火, 將 DCM 層分開並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在 EtOAc 中, 先以 10% 檸檬酸水溶液洗滌, 再以水和鹽水洗滌之。將有機層分開, 在 Na_2SO_4 上乾燥、濃縮, 使用 20-40% EtOAc 及石油醚, 在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法純化, 以產生為淡黃色液體之 #I3 (20 克, 37%)。R_f: 0.4

(50% EtOAc/石油醚，KMnO₄活化) 。

¹H NMR (300MHz，d₆-DMSO) : δ 1.00-1.05 (m，21H)，1.77-1.84 (m，1H)，2.03-2.17 (m，3H)，3.31-3.62 (m，3H)，7.50 (s，1H) 。

步驟 4. *N*-Boc TIPs 醚 (#I4) 之合成方法。在 -30°C，將 (Boc)₂O (16.80 毫升，73.67 毫莫耳) 加入在乙腈 (200 毫升) 中之 #I3 (20.0 克，73.7 毫莫耳) 和 DMAP (0.90 克，7.4 毫莫耳) 的攪拌溶液中，並將反應混合物攪拌 30 分鐘，再在室溫下繼續攪拌 16 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以產生粗物質，使用在石油醚中之 10% EtOAc 作為洗提液，將該粗物質在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法純化，以產生為淡棕色液體之 #I4 (18 克，66%)。R_f: 0.5 (在石油醚中之 20% EtOAc，KMnO₄活化) 。

¹H NMR (400MHz，d₆-DMSO) : δ 1.00-1.05 (m，21H)，1.43 (s，9H)，1.84-1.90 (m，1H)，2.08-2.16 (m，1H)，2.24-2.32 (m，1H)，2.53-2.58 (m，1H)，3.73 (dd，1H，*J*=2.0，10.0Hz)，4.00 (dd，1H，*J*=3.2，10.0Hz)，4.13 (d，1H，*J*=8.8Hz) 。

步驟 5. 甲基加成加合物 *N*-Boc TIPs 保護之醇 (#I5)。在 -78°C，將在 DCM 中之 MeLi (20.0 毫升，2M，60.0 毫莫耳) 逐滴加入在乾燥 THF (100 毫升) 中之 #I4 (20.0 克，53.8 毫莫耳) 的溶液中，並持續攪拌 4 小時。以 NH₄Cl 溶液將反應混合物淬火，並以 EtOAc 萃取

之，在 Na_2SO_4 上乾燥、濃縮，以產生為淺棕色液體之 #15 (20 克，95%)，其不需進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.6 (30% EtOAc/石油醚， KMnO_4 活化)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 0.97-1.02 (m, 21H), 1.17 (s, 9H), 1.73-1.75 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 6.52-6.54 (m, 1H)。

步驟 6. *N*-Boc 醇 (#16) 之脫羥基產物。在室溫，200psi 之氫氣下，將在 10%三氟醋酸/甲醇 (80 毫升) 中之 #15 (7.0 克，18.1 毫莫耳) 和 10% Pd/C (1.8 克) 的混合物在 *Parr* 裝置中搖動 24 小時。將反應混合物通過 *Celite*TM 墊過濾，以 EtOAc 洗滌，並在減壓下濃縮，以產生粗混合物。使用在石油醚中之 10-30% EtOAc，將此粗混合物在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法純化，以產生為黃色液體 #16 (2.3 克，63%)。 R_f : 0.4 (30% EtOAc/石油醚， KMnO_4 活化)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 1.11 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H)。

步驟 7. 胺基醇三氟醋酸鹽 (#17) 之合成方法。在室溫下，將三氟醋酸 (40 毫升) 逐滴加入在 DCM (40 毫升) 中之 #16 (6.5 克，30.2 毫莫耳) 的溶液中，並將該反應混合物攪拌 2 小時。在減壓下將溶劑蒸發，以產生殘餘

混合物，將其與甲醇共同蒸餾，以產生為淺黃色液體之 #17 (6.5 克，94%)。R_f : 0.2 (在 DCM 中之 20% MeOH, KMnO₄ 活化)。

LCMS *m/z*=116.1 (M+H) (free base)。¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) : δ 1.28 (d, 3H, *J*=6.3Hz) , 1.48-1.68 (m, 2H) , 1.92-2.11 (m, 2H) , 3.49-3.64 (m, 4H) , 8.15 (br s, 1H) , 9.3 (br s, 1H)。

步驟 8. 偶聯產物 (#18) 之合成方法。將 #17 (3.4 克，29.9 毫莫耳) 加入脫氣之 DMSO 中。在氬氣下，將 K₃PO₄ (7.3 克，34.5 毫莫耳) 加入該溶液中，並持續攪拌 5 分鐘，再加入 Pd₂(dba)₃ (0.27 克，0.30 毫莫耳)、BINAP (0.55 克，0.88 毫莫耳) 及 6-溴異喹啉-1-腓 #A3 (2.3 克，9.9 毫莫耳)。將所產生之反應混合物在氬氣，90℃ 下加熱 1.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，並通過 *Celite*TM 墊過濾。先以水，再以鹽水洗滌濾液。將有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥，在減壓下蒸發以取得粗混合物，使用在石油醚中之 20-80% EtOAc 作為洗提液，將該粗混合物在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由色層分析法純化，以產生為黃色固體之 #18 (3.8 克，48%)。R_f : 0.2 (在石油醚中之 50% EtOAc, UV 活化)。

LCMS *m/z*=268.4 (M+H)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) : δ 1.27 (d, *J*=6Hz, 3H) , 1.72-1.79 (m, 1H) , 1.91-2.03 (m, 2H) , 2.11-2.19 (m, 1H) , 3.38-3.44 (m, 1H) , 3.58-3.63 (m, 1H) , 3.93-4.03 (m,

2H) , 4.94 (t , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 6.94 (d , $J=2\text{Hz}$, 1H) , 7.47 (dd , $J=2.4$, 9.2Hz , 1H) , 7.80 (d , $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) , 8.33 (d , $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 9. 醛 (#19) 之合成方法。將在 EtOAc (150 毫升) 中之 #18 (3.8 克 , 14.0 毫莫耳) 和 IBX (7.8 克 , 28.0 毫莫耳) 的混合物回流 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫 , 通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 洗滌。以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌有機層 , 在 Na_2SO_4 上乾燥並在真空中蒸發 , 以取得粗混合物。以戊烷研製此粗混合物 , 以產生為淺黃色固體之 #19 (3.1 克 , 82%) , 其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.4 (50% EtOAc/石油醚 , UV 活化) 。

LCMS $m/z=266.2$ (M+H) 。 ^1H NMR (300MHz , d_6 -DMSO) : δ 1.28 (d , $J=6.3\text{Hz}$, 3H) , 1.66-1.68 (m , 1H) , 2.16 -2.26 (m , 3H) , 4.20-4.22 (m , 1H) , 4.52-4.55 (m , 1H) , 6.89 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.35 (dd , $J=2.7$, 9.6Hz , 1H) , 7.82 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (d $J=9\text{Hz}$, 1H) , 8.37 (d , $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 9.59 (s , 1H) 。

步驟 10. 產物 (#30 , #31) 之合成方法。在 -78°C , 將 Me_3SiCF_3 (2.30 克 , 16.35 毫莫耳) 加入在 THF (100 毫升) 中之 #19 (3.1 克 , 16.4 毫莫耳) 和 CsF (16.7 克 , 109.8 毫莫耳) 的溶液中 , 將反應混合物溫熱至室溫並攪

拌 15 小時。將乙醇 (25 毫升) 加入反應混合物中並在室溫下持續攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水中，以 EtOAc 萃取之，在 Na_2SO_4 上乾燥並在減壓下濃縮，以產生粗產物混合物 (3.8 克)，藉由製備型 HPLC 將此粗產物混合物純化，以產生非對映異構體 #30 (1.1 克) 及 #31 (1.1 克)。 R_f : 0.3 和 0.4，在石油醚中之 30% EtOAc (同時地)。使用結晶學建立絕對立體化學。

實例 30

6-{(2R,5R)-2-甲基-5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓

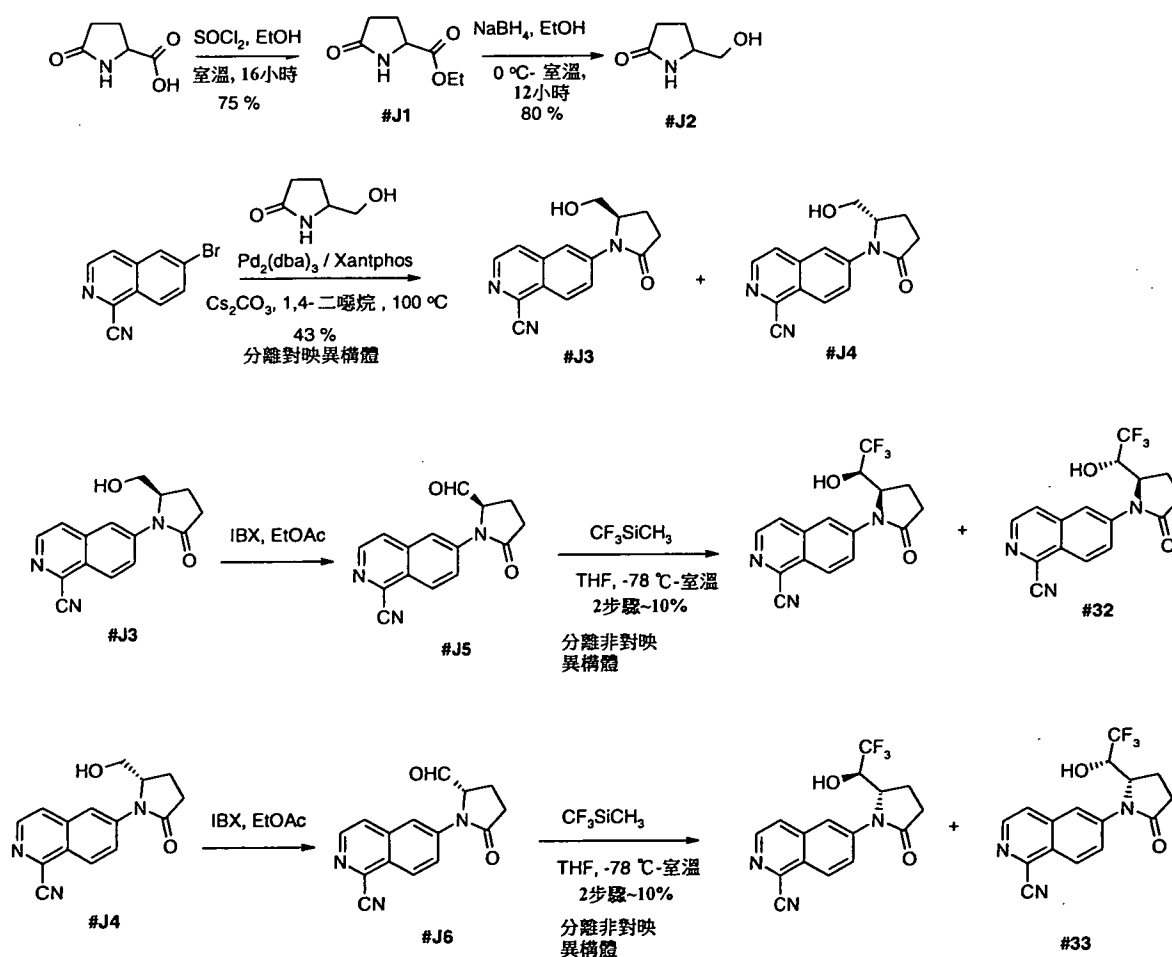
LCMS $m/z=336.3$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.32 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 6.62 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=2.7, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)。手性 HPLC 純度：97.9%。

實例 31

6-{(2R,5R)-2-[(1R)-1-羥乙基]-5-甲基吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=336.3$ ($M+1$)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.35 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 6.64 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=2.3, 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H)。手性 HPLC 純度：99.2%。



步驟 1. 酯 (#J1) 之合成方法。在 0°C，將亞硫醯氯 (5.6 毫升，77.0 毫莫耳) 緩慢地加入在乙醇 (130 毫升) 中之酸 (10.0 克，77.0 毫莫耳) 的溶液中。將該反應

混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在真空中濃縮以移除乙醇。以 DCM 稀釋粗殘餘物，並以飽和 NaHCO_3 水溶液、水和鹽水洗滌之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮，以產生為黃色液體之 #J1 (9 克, 75%)。 R_f : 0.3 EtOAc (KMnO_4 活化)。

GCMS m/z = 157.1 (M)。

步驟 2. 內醯胺甲醇 (#J2) 之合成方法。在 0°C ，將 NaBH_4 (1.2 克, 30.0 毫莫耳) 分批緩慢加入在乙醇 (60 毫升) 中之 #J1 (8.0 克, 50.0 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。以濃 HCl 將混合物淬火，將沉澱之固體過濾，並使用在 DCM 中之 8% 甲醇作為洗提液，在 100-200 網眼之矽膠上藉由管柱色層分析法純化，以產生為淺黃色黏稠液體之純 #J2 (4.7 克, 80%)。 R_f : 0.1 (在 DCM 中之 20% MeOH, KMnO_4 活化)。

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 1.65-1.78 (m, 1H) ; 1.96-2.15 (m, 3H) ; 3.25 (m, 2H) ; 3.46 (m, 1H) ; 3.92 (br. s., 1H) ; 7.58 (br. s., 1H)。

步驟 3. 甲醇產物 (#J3, #J4) 之合成方法。在氮氣下，將 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55.0 毫克, 0.06 毫莫耳)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (xanthphos) (110.0 毫克, 0.19 毫莫耳) 和 Cs_2CO_3 (2.0 克, 6.4 毫莫耳) 加入在 1,4-二噁烷 (10 毫升) 中之 #J2 (0.50 克, 2.1 毫莫耳) 和 6-溴異喹啉-1-腈 (0.50 克, 4.3 毫莫耳) 的混合物中。將反應混合物加熱至 110°C 並維持 2.5 小時。在起始物質耗盡

後，以 EtOAc 稀釋該混合物，以水和鹽水洗滌之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並在真空中濃縮以取得粗物質。使用在石油醚中之 70% EtOAc 作為洗提液，在 100-200 網眼之矽膠上藉由管柱色層分析法純化該粗物質，以產生為外消旋混合物之純 #J3 和 #J4。將反應重複三次。藉由手性製備型 HPLC 將合併之粗產物分開，以產生為淺棕色固體之 #J3 (350 毫克) 和 #J4 (350 毫克)。依所示任意指定絕對構型。 R_f : 0.2 (EtOAc)。

LCMS $m/z=268.1$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.85 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=1.6, 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)。

步驟 4. 醛 (#J5) 之合成方法。在室溫下，將 IBX (587.0 毫克, 2.1 毫莫耳) 加入在 EtOAc (10 毫升) 中之 #J3 (280.0 毫克, 1.0 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應混合物加熱至 80°C 並維持 3 小時。反應完成後，將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 洗滌，以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌濾液，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，以產生為淺黃色液體之 #J5 (300 毫克, 粗)，其不經進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f : 0.3 (EtOAc)。

LCMS $m/z=266.1$ (M+H)。

步驟 5. 產物 (#32) 之合成方法。在 -78°C ，將 Me_3SiCF_3 (224 毫克, 1.58 毫莫耳) 非常緩慢地逐滴加入在 THF (10 毫升) 中之化合物 #J5 (300.0 毫克, 1.1 毫莫耳) 和 CsF (950.0 毫克, 5.9 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。然後，將反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。以水將混合物淬火並以 EtOAc 萃取之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並在真空中濃縮，以產生粗化合物 (非對映異構體混合物)。在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法純化該粗化合物。以在石油醚中之 15% EtOAc 洗提以產生第一洗提羥基中心非對映異構體，並以在石油醚中之 40% EtOAc 產生另一非對映異構體，標的 #32 (45 毫克, 12%)。羥基中心非對映異構體 (10 毫克, 3%)。 R_f : 0.7 (其他非對映異構體) 及 0.5 (#32) (EtOAc)。

實例 32

6-{(5R)-2-側氧-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=336.0$ (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 2.42-2.50 (m, 2H) ; 2.72-2.73 (m, 1H) ; 4.28-4.30 (m, 1H) ; 4.97-5.03 (m, 1H) ; 6.68 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) ; 8.11-8.28 (m, 4H) ; 8.65 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)。

步驟 6. 醛 (#J6) 之合成方法。在室溫下，將 IBX

(730.0 毫克, 2.6 毫莫耳) 加入在 EtOAc (10 毫升) 中之 #J4 (350 毫克, 1.3 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應混合物加熱至 80°C 並維持 3 小時。反應完成後, 將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 洗滌。以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌濾液, 在 Na₂SO₄ 上乾燥、過濾並濃縮, 以產生為淺黃色液體之粗 #J6 (400 毫克, 粗)。該粗化合物不需進一步純化即可用於下一步驟中。R_f: 0.3 (EtOAc)。

LCMS m/z=266.1 (M+H)。

步驟 7. 產物 (#33) 之合成方法。在 -78°C, 將 Me₃SiCF₃ (297.0 毫克, 2.1 毫莫耳) 非常緩慢地逐滴加入在 THF (10 毫升) 中之 #J6 (400.0 毫克, 1.5 毫莫耳) 和 CsF (1.2 克, 7.9 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。然後, 將反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。以水將混合物淬火並以 EtOAc 萃取之。將有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥、過濾並濃縮, 以產生粗非對映異構體混合物。在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法純化該混合物。以在石油醚中之 15% EtOAc 洗提以產生該第一洗提羥基中心非對映異構體, 並以在石油醚中之 40% EtOAc 洗提以產生另一非對映異構體, 標的 #33 (72 毫克, 14%) 及羥基中心非對映異構體 (17 毫克, 3%)。R_f: 0.5 (其他非對映異構體) 及 0.7 (#33) (EtOAc)。

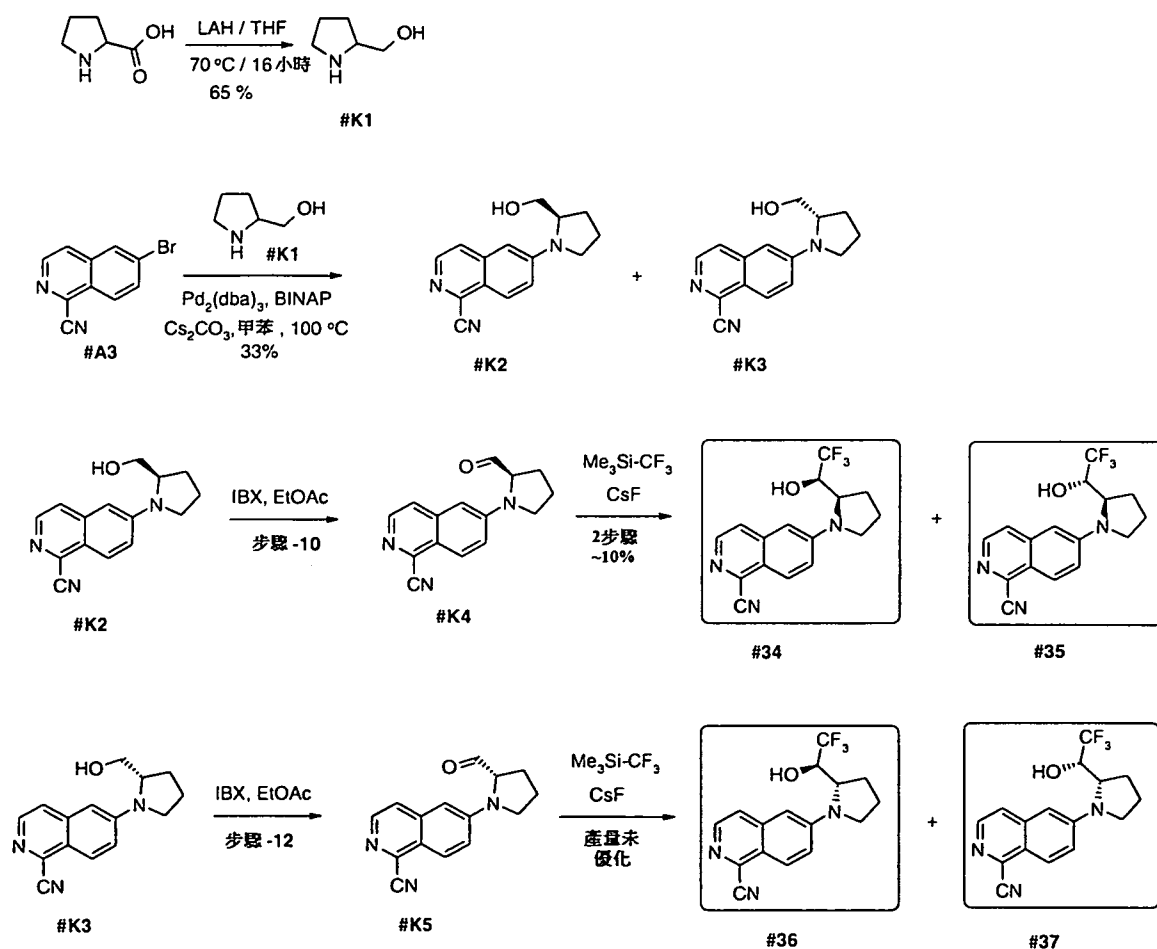
實例 33

6-{ (5S) -2-側氧-5-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-

1-基}異喹啉-1-醇

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=336.0$ ($M+1$)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 1.98-2.17 (m, 1H) ; 2.39-2.46 (m, 2H) ; 2.5-2.77 (m, 1H) ; 4.23-4.30 (m, 1H) ; 4.99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) ; 6.70 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H) ; 8.11-8.25 (m, 3H) ; 8.29 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) ; 8.65 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)。



步驟 1.胺基醇 (#K1) 之製備方法。在 0°C，氮氣下，在 30 分鐘內將 DL-脯胺酸 (6.0 克，52.0 毫莫耳) 小心緩慢地且一部分一部分地加入在 THF (80 毫升) 中的 LiAlH_4 (3.0 克，78.0 毫莫耳) 之攪拌懸浮液中。將反應

混合物溫熱至室溫，然後加熱至回流 3 小時。在 0°C，以 20%KOH 溶液（18-20 毫升）慢慢地將混合物淬火。將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 THF 洗滌。再次將過濾後之沉澱物與 THF 回流 30 分鐘並過濾。將合併之濾液濃縮以產生為淺黃色液體之 #K1，此淺黃色液體再慢慢地轉變成深褐色液體（3.2 克，65%）。 R_f : 0.1（在 DCM 中之 10% MeOH & 1 滴 AcOH，茚三酮活化）。

步驟 2. 偶聯產物（#K2，#K3）之合成方法。在氮氣下，將 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （350 毫克，0.06 毫莫耳）、BINAP（790.0 毫克，0.2 毫莫耳）、 Cs_2CO_3 （6.2 克，3.0 毫莫耳）加入在甲苯（10 毫升）中之 6-溴異喹啉-1-腓 #A3（1.5 克，6.4 毫莫耳）和 #K1（1.3 克，12.8 毫莫耳）的混合物中。將反應混合物加熱至 110°C 並維持 3 小時。以 EtOAc 稀釋混合物，並以水和鹽水溶液洗滌。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮，以產生粗物質。使用在石油醚中之 40% EtOAc 作為洗提液，在矽膠（100-200 網眼）上藉由管柱色層分析法純化該粗物質，以產生外消旋物質（#K2，#K3，1 克，33%）。藉由手性製備型 HPLC 分開異構體，以產生 #K2（500 毫克）和 #K3（450 毫克）。 R_f : 0.2（EtOAc）。

步驟 3. 醛（#K4）之合成方法。在室溫下，將 IBX（1.5 克，5.5 毫莫耳）加入在 EtOAc（15 毫升）中之 #K2（0.7 克，2.7 毫莫耳）的攪拌溶液中。將反應混合物加熱至 80°C 並維持 3 小時。將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以

EtOAc 洗滌。以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌收集之有機層，在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並濃縮，以取得為黃色液體之粗 #K4 (1 克，粗)。該粗化合物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。 R_f : 0.7 (EtOAc)。

步驟 4. 產物 (#34, #35) 之合成方法。在 -78°C ，將 Me_3SiCF_3 (0.6 克，4.7 毫莫耳) 非常緩慢地逐滴加入在 THF 中之 #K4 (1.0 克，4.0 毫莫耳) 和 CsF (3.0 克，19.7 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。將反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。以水將混合物淬火並以 EtOAc 萃取之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並濃縮，以產生粗非對映異構體混合物。在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法進行純化，使用在石油醚中之 15% EtOAc 作為洗提液，以產生非對映異構體 #34，並使用在石油醚中之 30% EtOAc 作為洗提液，以產生非對映異構體 #35。產生為淺黃色固體之 #34 (66 毫克，6%) 及 #35 (72 毫克，7%)。 R_f : 0.5 (#34) 及 0.7 (#35) (EtOAc)。

實例 34

6-{(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=322.0$ (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : δ 1.90-2.10 (m, 2H) ; 2.18-2.43 (m, 2H) ; 3.43-3.53 (m, 1H) ; 3.57-3.65 (m, 1H) ; 4.32

(t , 2H) ; 6.50 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) ; 6.89 (d , $J=3.6\text{Hz}$, 1H) ; 7.41 (d , $J=6.8\text{Hz}$, 1H) ; 7.85 (d , $J=6.0\text{Hz}$, 1H) ; 8.06 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) ; 8.38 (d , $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 。

實例 35

6- { (2R) -2-[(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基} 異喹啉-1-腈

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=322.0$ (M+1) 。 ^1H NMR (300MHz , d_6 -DMSO) : δ 1.96-2.15 (m , 1H) ; 3.30 (t , $J=12.4\text{Hz}$, 1H) ; 3.56 (t , $J=7.6\text{Hz}$, 1H) ; 4.05-4.15 (m , 1H) ; 4.33 (d , $J=5.2\text{Hz}$, 1H) ; 6.53 (d , $J=6.4\text{Hz}$, 1H) ; 6.95 (d , $J=2.0\text{Hz}$, 1H) ; 7.51 (d , $J=7.2\text{Hz}$, 1H) ; 7.80 (d , $J=6.0\text{Hz}$, 1H) ; 7.96 (d , $J=9.6\text{Hz}$, 1H) ; 8.35 (d , $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 5. 醛 (#K5) 之合成方法。在室溫下，將 IBX (1.1 克，3.8 毫莫耳) 加入在 EtOAc (10 毫升) 中之 #K3 (0.5 克，1.9 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應混合物加熱至回流 3 小時。將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 洗滌。以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌收集之有機層，在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並濃縮，以產生為淺黃色液體之粗 #K5 (0.5 克，粗)。該粗化合物無需進一步純化即可用於下一步驟。 R_f : 0.7 (EtOAc) 。

步驟 6.最終化合物 (#36, #37) 之合成方法。在 -78 °C, 將 Me_3SiCF_3 (0.34 克, 2.4 毫莫耳) 非常緩慢地逐滴加入在 THF (15 毫升) 中之醛 #K5 (0.5 克, 1.4 毫莫耳) 和 CsF (1.5 克, 10.0 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。將反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。以水將混合物淬火並以 EtOAc 萃取之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮, 以產生粗非對映異構體混合物。在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法進行純化, 使用在石油醚中之 15% EtOAc 作為洗提液, 以產生非對映異構體 #36 (22 毫克, 4%), 並使用在石油醚中之 30% EtOAc 作為洗提液, 以產生非對映異構體 #37 (33 毫克, 6%), 其為淺棕色固體。 R_f : 0.5 (#36) 及 0.7 (#37) (EtOAc)。

實例 36

6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腓

(立體化學任意指定)

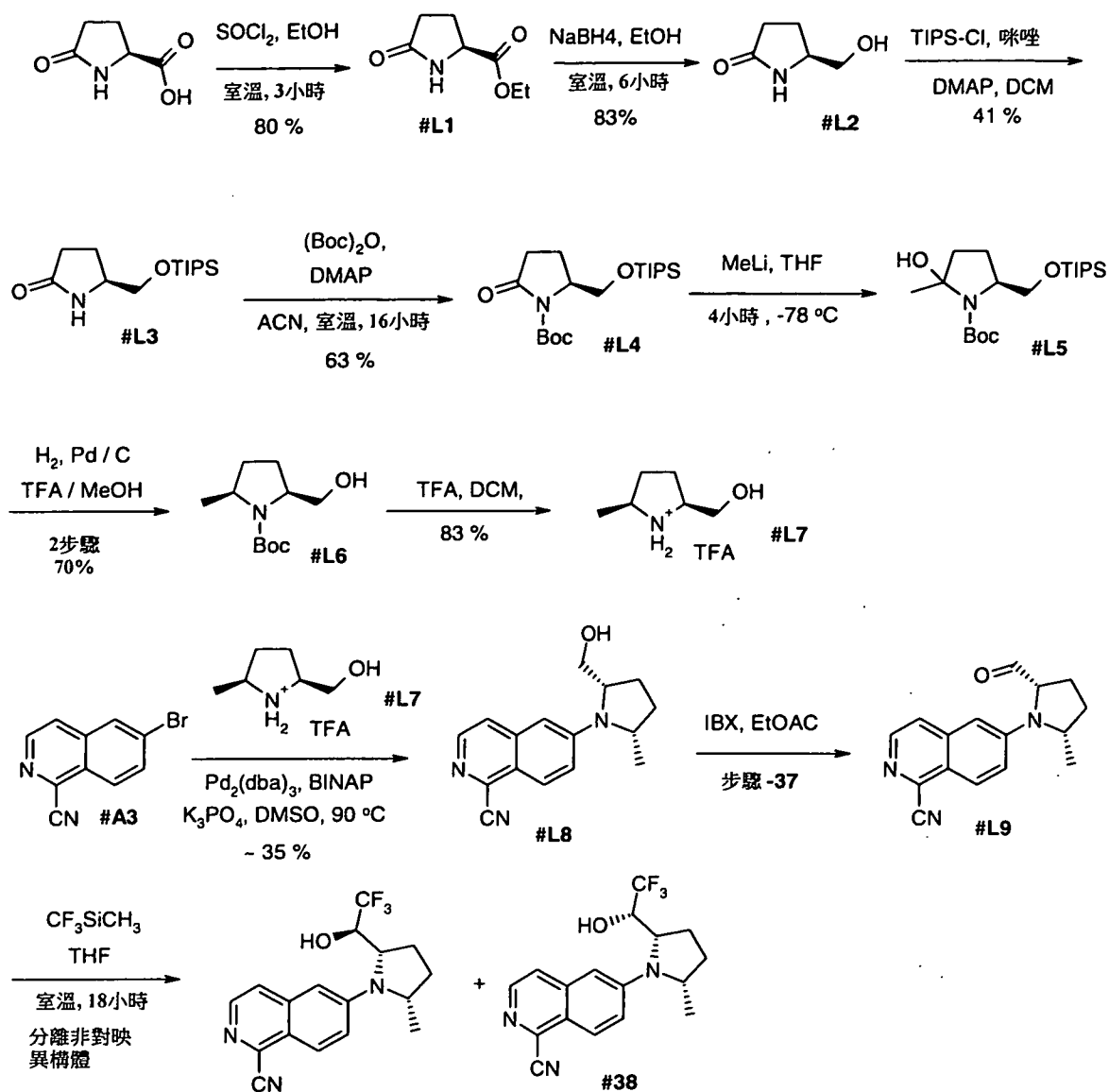
LCMS $m/z=322.0$ (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 2.05 (m, 4H); 3.29-3.30 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 4.07-4.09 (m, 1H); 4.34 (s, 1H); 6.53 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 7.52 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, 1H); 7.80 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 7.96 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H); 8.36 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)。

實例 37

6-{(2S)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}
異喹啉-1-腓

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=322.0$ (M+1)。¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) δ 1.95-2.04 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H); 3.36-3.40 (m, 1H); 3.58-3.61 (m, 1H); 4.29-4.38 (m, 2H); 6.5 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H); 6.89 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H); 7.40-7.43 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 7.85 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H); 8.06 (d, $J=6.9\text{Hz}$; 1H); 8.38 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H)。



步驟 1. 酯 (#L1) 之合成方法。在 0°C ，將亞硫醯氯 (11.2 毫升，154 毫莫耳) 緩慢地加入在乙醇 (200 毫升) 中之酸 (20.0 克，155.0 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在真空中濃縮以除去乙醇。以 DCM 稀釋該粗殘餘物，以飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮，以產生為黃色液體之 #L1 (19 克，80%)。R_f: 0.3 在 100% EtOAc 中 (KMnO₄ 活化)。

步驟 2. 醇 (#L2) 之合成方法。在 0°C ，將 NaBH_4

(1.7 克, 45.0 毫莫耳) 一部分一部分地緩慢加入在乙醇 (120 毫升) 中之 #L1 (12.0 克, 76.0 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。在反應完成後, 以濃 HCl 將混合物淬火並過濾出該沈澱之固體。使用在 DCM 中之 8% MeOH, 在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法來純化該粗化合物, 以產生為淺黃色濃稠液體之純 #L2 (7.3 克, 83%)。R_f: 0.1 (在 DCM 中之 20% MeOH, KMnO₄ 活化)。

步驟 3. TIPS 保護之醇 (#L3) 的合成方法。在 0°C, 將咪唑 (11.8 克, 173.0 毫莫耳) 及 DMAP (3.1 克, 26.0 毫莫耳) 加入在 DCM 中之 #L2 (10.0 克, 87.0 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 接著加入 TIPS-Cl (27.8 毫升, 130.0 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。在消耗起始物質之後, 以冰水將混合物淬火, 並以 EtOAc 萃取之。以鹽水洗滌有機層, 在 Na₂SO₄ 上乾燥, 過濾並濃縮, 以產生粗產物, 使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液, 將該粗產物在矽膠 (100-200 網眼) 上藉由管柱色層分析法純化, 以產生為淺黃色液體之純 #L3 (10.0 克, 31%)。R_f: 0.3 (在石油醚中之 50% EtOAc, KMnO₄ 活化)。

步驟 4. *N*-Boc TIPS 保護之醇 (#L4) 的合成方法。在 -30°C, 將 (Boc)₂O (4.5 毫升, 20.5 毫莫耳) 加入在乙腈 (40 毫升) 中之 #L3 (5.0 克, 18.0 毫莫耳) 和 DMAP (0.5 克, 4.0 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應混合物攪拌

30 分鐘，再在室溫下持續攪拌 16 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以產生粗產物，使用在石油醚中之 10% EtOAc，將該粗產物在矽膠（100-200 網眼）上藉由管柱色層分析法純化，以產生為淡棕色液體之 #H4（4.5 克，66%）。 R_f ：0.6（30% EtOAc/石油醚，KMnO₄ 活化）。

步驟 5. 甲基化之 *N*-Boc TIPS 保護之醇（#L5）的合成方法。在 -78°C 下，將 MeLi（3M，在二乙胺中，2.6 毫升，8.1 毫莫耳）逐滴加入在乾 THF（20 毫升）中之 #L4（3.0 克，8.1 毫莫耳）的溶液中，並在相同的溫度下持續攪拌 4 小時。以飽和 NH₄Cl 水溶液將反應混合物淬火，以 EtOAc 萃取之，在 Na₂SO₄ 上乾燥、濃縮，以產生為淺棕色液體之 #L5（3 克，96%），其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 R_f ：0.2（在石油醚中之 30% EtOAc，KMnO₄ 活化）。

步驟 6. *N*-Boc 醇（#H6）之合成方法。在室溫，200psi 之氫氣下，將在 10% 三氟醋酸/甲醇（80 毫升）中之 #L5（3.5 克，9.0 毫莫耳）和 10% Pd/C（1.2 克）的混合物在 *Parr* 裝置中搖動 24 小時。將反應混合物通過 *Celite*TM 墊過濾，以 EtOAc 洗滌，並在減壓下濃縮，以產生粗產物。使用 15% EtOAc/石油醚，將此粗產物在矽膠（100-200 網眼）上藉由管柱色層分析法純化，以產生為黃色液體之 #L6（2 克，60%）。 R_f ：0.4（30% EtOAc：石油醚，KMnO₄ 活化）。

步驟 7. 胺基醇三氟醋酸鹽（#L7）之合成方法。在室

溫下，將三氟醋酸（10.0 毫升）逐滴加入在 DCM（10 毫升）中之 #H6（1.0 克，4.6 毫莫耳）的溶液中，並將反應混合物攪拌 2 小時。在減壓下將溶劑蒸發，以產生殘餘混合物，將其與甲醇共同蒸餾，並在減壓下濃縮，以產生為淺黃色液體之 #L7（1 克，94%）。 R_f : 0.2（在 DCM 中之 20% 甲醇， $KMnO_4$ 活化）。

步驟 8. 產物（#L8）之合成方法。在氮氣下，將 $Pd_2(dba)_3$ （235.0 毫克，0.25 毫莫耳）、BINAP（480.0 毫克，0.77 毫莫耳）、 K_3PO_4 （1.9 克，9.0 毫莫耳）加入在 DMSO（5 毫升）中之 6-溴異喹啉-1-腓（600.0 毫克，2.57 毫莫耳）和 #L7（1 克，4.1 毫莫耳）的混合物中。將反應混合物加熱至 $110^\circ C$ 並持續 3 小時。以 EtOAc 稀釋該混合物，並以水和鹽水洗滌之。將有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮，以產生粗化合物。使用在石油醚中之 40% EtOAc 作為洗提液，在矽膠（100-200 網眼）上藉由管柱色層分析法純化該粗物質，以產生為淺黃色固體之純 #L8（400 毫克，58%）。 R_f : 0.4（在石油醚中之 50% EtOAc）。

LCMS $m/z = 268.2$ (M+1)。

步驟 9. 醛（#L9）之合成方法。在室溫下，將 IBX（800.0 毫克，2.9 毫莫耳）加入在 EtOAc（10 毫升）中之 #L8（400 毫克，1.45 毫莫耳）的攪拌溶液中。將反應混合物加熱至 $80^\circ C$ 並持續 3 小時。將混合物通過 *Celite*TM 墊過濾並以 EtOAc 洗滌。以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌該濾液，在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾並濃縮，以產生為淺黃色固

體之 #L9 (400 毫克, 粗)。該粗化合物無需進一步純化即可用於下一步驟中。R_f: 0.5 (在石油醚中之 50% EtOAc)。

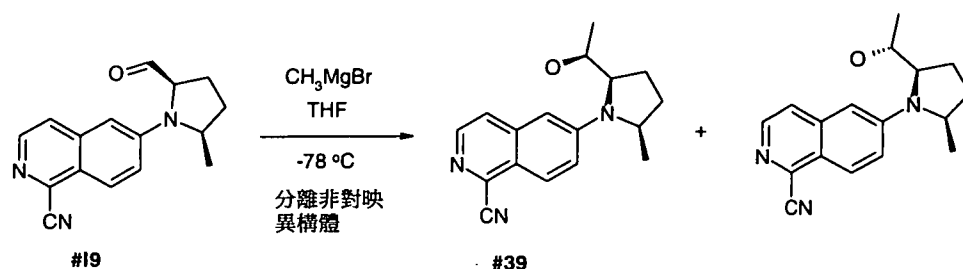
步驟 10. 產物 (#38) 之合成方法。在 -78°C, 將 Me₃SiCF₃ (300.0 毫克, 2.1 毫莫耳) 非常緩慢地逐滴加入在 THF (10 毫升) 中之 #L9 (400.0 毫克, 1.5 毫莫耳) 和 CsF (1.2 克, 8 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。將反應混合物在室溫攪拌過夜。以水將該混合物淬火並以 EtOAc 萃取之。將有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥、過濾並濃縮, 以產生粗非對映異構體混合物。在矽膠 (230-400 網眼) 上藉由管柱色層分析法純化該混合物, 並以在石油醚中之 10% EtOAc 洗提以產生為淺棕色固體之羥基中心非對映異構體 (75 毫克, 15%)。進一步以在石油醚中之 20% EtOAc 洗提以產生為灰白色固體之羥基中心非對映異構體 #38 (60 毫克, 12%)。R_f: 0.6 (羥基中心非對映異構體) 及 0.7 (#38) (在石油醚中之 50% EtOAc)。

實例 38

6-{(2S,5S)-2-甲基-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基]吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腈 (立體化學任意指定)

LCMS $m/z=336.2$ (M+1)。¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 1.36 (d, *J*=6.3Hz, 3H); 1.79-1.93 (m, 3H); 2.27 (s, 1H); 3.97-4.03 (m, 2 H); 4.29-4.26 (m, 1H); 6.64 (d, *J*=6.3Hz; 1H); 7.04 (d,

$J=2.1\text{Hz}$; 1H) ; 7.56 (q , $J=9.0\text{Hz}$, 9.9Hz , 1H) ; 7.84 (d , $J=5.4\text{Hz}$; 1H) ; 7.98 (d , $J=9\text{Hz}$; 1H) ; 8.36 (d , $J=5.4\text{Hz}$; 1H) 。



步驟 1. 最終產物 (#39) 之合成方法。步驟 1. 產物 (#17) 之合成方法。 [125536-36-1,4]。在 -78°C , 將甲基溴化鎂 (1.2 毫升 , 1.2 毫莫耳) 加入在乾 THF (8 毫升) 中之 #19 (0.30 克 , 1.1 毫莫耳) 中。將混合物溫熱至 -30°C , 並攪拌 4 小時。起始物質消耗後 , 以飽和 NH_4Cl 水溶液將該混合物淬火 , 並以 EtOAc 萃取之。以鹽水洗滌有機層 , 在 Na_2SO_4 上乾燥 , 過濾並濃縮。在矽膠 (230-400 網眼) 上藉由管柱色層分析法來純化該粗物質。使用在石油醚中之 20% EtOAc 作為洗提液以產生為淺棕色固體之 (#39) (37 毫克 , 11%) 。進一步使用在石油醚中之 30% EtOAc 作為洗提液以產生為淺棕色固體之羥基中心非對映異構體 (18 毫克 , 5%) 。 R_f : 0.4 (#39) 及 0.2 (羥基中心非對映異構體) (在石油醚中之 60% EtOAc) 。

實例 39

6- { (2R,5R) -2-[(1S) -1-羥乙基]-5-甲基吡咯啉-1-基} 異喹啉-1-腭

(立體化學任意指定)

LCMS $m/z=282.1$ (M+1) 。 ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 1.14 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) ; 1.30 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) ; 1.17-1.83 (m, 2H) ; 2.01-2.07 (m, 1H) ; 2.07-2.27 (m, 1H) ; 3.82-3.85 (m, 1H) ; 3.97-4.04 (m, 2H) ; 4.73 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H) ; 6.9 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) ; 7.43 (m, 1H) ; 7.82 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H) ; 7.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) ; 8.30 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 。

使用 2-溴-5-氰基萘代替 1-氰基-6-溴異喹啉來製備下列實例：

實例 40

6-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基胺基)-1-萘甲腈

實例 41

6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)氮雜環丁烷-1-基)-1-萘甲腈

實例 42

6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羥乙基)氮雜環丁烷-1-基)-1-萘甲腈

實例 43

6-(甲基((2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)胺基)-1-萘甲腈

實例 44

6-(甲基((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)胺基)-

1-萘甲脒

實例 45

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 46

6- ((R) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 47

6- ((2R,5R) -2-甲基-5- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 48

6- ((2R,5R) -2- ((R) -1-羥乙基) -5-甲基吡咯啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 49

6- ((R) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 50

6- ((S) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 51

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-基) -1-萘甲脒

實例 52

6- ((R) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啶-1-

基) -1-萘甲脲

實例 53

6- ((S) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脲

實例 54

6- ((S) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脲

實例 55

6- ((2S,5S) -2-甲基-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脲

實例 56

6- ((2R,5R) -2- ((S) -1-羥乙基) -5-甲基吡咯啉-1-基) -1-萘甲脲

雄性素受體介導之轉錄分析摘要

將 CV-1 細胞 (美國組織培養物保藏目錄編號 CCL-70) 在生長培養基中擴充, 並在 T225 平方厘米燒瓶中以及在 pcDNA3 表現載體中之全長人雄性素受體 (AR) cDNA 及在 pGL3 載體中之人雄性素反應元件 (ARE) -螢光素酶 cDNA (均來自 Invitrogen) 過渡性轉染之。將比例為 1:3 之 DNA (微克) 及 Lipofectamine (微升) 與在總體積為 55 毫升之基礎培養基 (Basal Media) 中的細胞一起溫育 4 小時。藉由胰蛋白酶消化和冷凍背面 (-150°C cryomed) 來收穫細胞, 濃度為 430 萬個細胞/毫升。

在檢定當天，將冷凍細胞解凍，並重新懸浮在再懸浮培養基（Resuspension Media）中，並以 40,000 細胞/孔（在 100 微升體積中）之密度平皿接種在 96 孔白色培養盤中，將其於 37°C，5%CO₂ 下溫育至少 4 小時。溫育後，以待篩選之化合物處理細胞。將化合物之 10mM 貯存液在 100% DMSO 中，以 1:10 進行連續稀釋，再在分析培養基（Assay Media）中另外進行一次 1:100 稀釋。將這些系列稀釋液加入細胞培養盤中，造成進一步之 1:10 稀釋，使最終 % DMSO 為 0.1%。該載劑對照孔亦含有此 DMSO 稀釋液，而該陽性對照孔包含在 0.1% DMSO 中，最終濃度為 0.3 nM 之作為 AR 激動劑的二羥基甾酮（DHT）。將細胞在 37°C 和 5%CO₂ 下溫育 16-18 小時。然後，除去培養基，在室溫下將細胞在 20 微升之細胞裂解劑中裂解 5 分鐘。在每個孔中加入 50 微升之螢光素酶試劑，並測量發光超過 5 秒。使用如下所示之公式計算每種化合物之 EC₅₀。

公式

從產生 S 形曲線之濃度序列圖計算 EC₅₀（半最大有效濃度）。使用 Xlfit 軟體來繪製 % 效果對濃度之最佳擬合，並計算 EC₅₀。使用此實驗計劃，產生載列於下表之標題化合物 1-39 的結果。所得之 IC₅₀ 值暗示本發明之化合物可有效選擇性地調節雄性素受體（此為受 SARMs 影響之許多疾病中的關鍵特性）。

用於雄性素受體介導之轉錄分析的試劑和材料包括下列：

生長培養基 - DMEM/高葡萄糖 - 10% FBS : 500 毫升酚紅 DMEM/高葡萄糖 (Gibco, 紐約 Grand Island, 目錄編號 10569-010)、10%非經熱滅活之胎牛血清 (FBS) (亞特蘭大生物製藥, 喬治亞州諾克羅斯, 目錄編號 S-12450)、1%非必須胺基酸 (Gibco 公司, 目錄編號 11140-050)、1%青黴素 - 鏈黴素 (Gibco 公司, 目錄編號 15140-122)

基礎培養基 - 不含酚紅之 DMEM/高葡萄糖 (Gibco 公司, 目錄編號 31053-028) + 1%丙酮酸鈉 (Gibco 公司, 目錄編號 11360-070)、1%非必須胺基酸 (Gibco 公司, 目錄編號 11140-050)、1%GlutaMAX-I (Gibco 公司, 目錄編號 35050-061)

再懸浮培養基 - 基礎培養基 + 1%青黴素 - 鏈黴素 (Gibco 公司, 目錄編號 15140-122)

分析培養基 - 基礎培養基 + 5%經活性炭脫色之 FBS (HyClone 公司, 猶他州洛根, 目錄編號 SH30068) + 1%青黴素 - 鏈黴素 (Gibco 公司, 目錄編號 15140-122)

細胞裂解試劑 - Promega 公司, 目錄編號 PAE1531

螢光素酶試劑 - Promega 公司, 目錄編號 PAE1483

表 1. 來自雄性素受體介導之轉錄分析的化合物 1-22 之 EC₅₀ 值

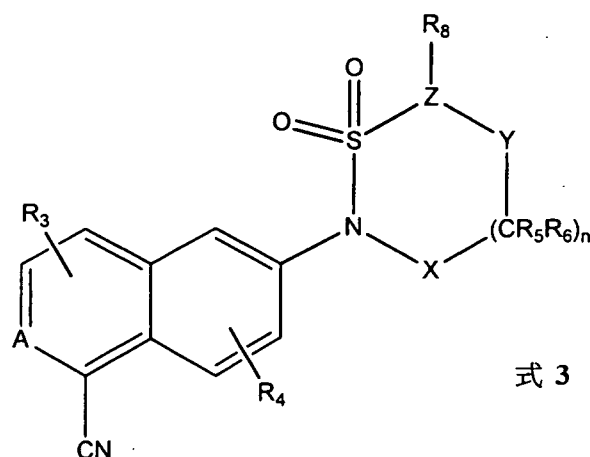
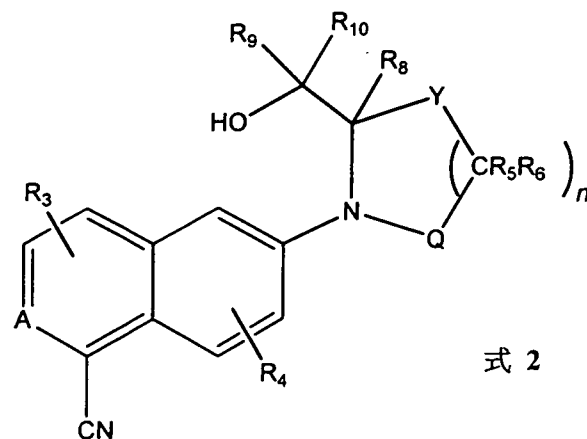
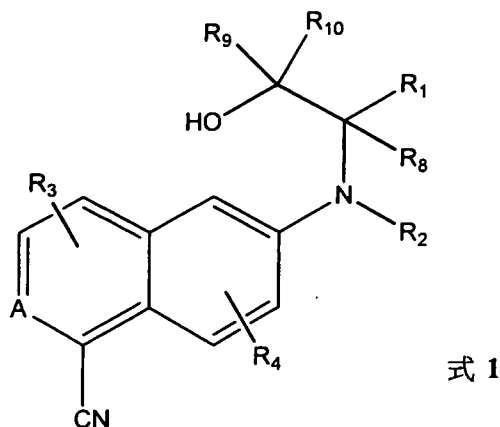
化合物#	EC ₅₀ , nM
1	15
2	18
3	79
4	22
5	5
6	10
7	22
8	271
9	4
10	0.4
11	687
12	217
13	0.7
14	22
15	195
16	262
17	16
18	20
19	177
20	8
21	8
22	569

表 2. 來自雄性素受體介導之轉錄分析的化合物 23-39 之 EC₅₀ 值

化合物#	EC ₅₀ , nM
23	5.1
24	9.6
24	383.2
26	0.1
27	12.9
28	61.5
29	0.02
30	0.1
31	473.9
32	84.3
33	231.3
34	0.1
35	7.4
36	120.2
37	9.1
38	187.0
39	37.3

申請專利範圍

1. 一種式 1、2 或 3 之化合物，



其中 A 為 N 或 $-\text{CR}_0-$ ，其中 R_0 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷芳基、雜芳基；或者，烷雜芳基；

X 和 Y 獨立為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}_a-$ ，或者， $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；

Z 為 $-\text{CR}_e-$ 或 $-\text{N}-$ ，其中 R_e 為氫、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1 - C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；

R_1 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、烷芳基、雜芳基、烷雜芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺基-羰胺基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰胺基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷羰胺基或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺羰基；

R_2 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基；

R_3 和 R_4 獨立為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷氧羰基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺基-羰胺基或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷胺羰基；

R_5 和 R_6 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基；

R_8 為氫、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、芳基、被一、二或三個氟原子取代之芳基、全氟芳基、烷芳基、雜芳基；或者，烷雜芳基；

R_9 和 R_{10} 獨立為氫或 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型全氟烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、芳基、雜芳基；

Q 為 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基；其中 q 為 0、1、2 或 3；且，其中 n

為 0、1、2、3、4 或 5；或者，其藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之具有式 1 之化合物，其中 R_1 和 R_2 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基；且， R_3 和 R_4 均為氫。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_1 和 R_2 獨立為甲基、乙基或丙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之具有式 2 之化合物，其中 Q 為 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 R_s 和 R_t 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基；且， q 為 1 或 2。

5. 如申請專利範圍第 1 項之具有式 2 之化合物，其中 Q 為 $-CO-$ 。

6. 如申請專利範圍第 1 項之具有式 3 之化合物，其中 X 和 Y 獨立為 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ ，或者， $-CR_aR_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為 C_1-C_6 直鏈型或支鏈型烷基、芳基、烷芳基、雜芳基或烷雜芳基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 X 和 Y 獨立為 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ ，或者， $-CR_aR_b-$ ，其中 R_a 和 R_b 獨立為甲基、乙基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自以下群組：

6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓；

6-[(3S)-3-乙基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓；

6-[(3R) -1,1-二氧代-3- (2,2,2-三氟乙基) -1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6-[(3R) -1,1-二氧代-3- (2-苯乙基) -1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6-[1-甲基- (3S) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6- { (3R) -1,1-二氧代-3-[3- (三氟甲基) 苯基]-1,2,5-噻二唑烷-2-基}異喹啉-1-腓 ;

6-[(3S) -3- (4-氯苯基) -1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6-[(3S) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6-[(3S) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]萘-1-腓 ;

6-[(4R) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6-[(4S) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腓 ;

6- { (3R) -1,1-二氧代-3- (3-苯基) -1,2,5-噻二唑烷-2-基}異喹啉-1-腓 ;

6- (4,4-二甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基) 異喹啉-1-腓 ;

6- (6,6-二氧代-6-硫代-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基) 異喹啉-1-腓 ;

6-[(4R) -4- (3-甲苄基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4R) -6-乙基-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6- (5-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基) 異喹啉-1-腈；

6-[(4S) -4- (4-甲苄基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4R) -4- (4-甲苄基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4S) -4- (3-甲苄基) -1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；

6-[(4S) -4-乙基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪-2-基]異喹啉-1-腈；及

6- (1,1-二氧代-4-丙基-1,2,6-噻二嗪-2-基) 異喹啉-1-腈；

6- { [(2R,3S) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基 } 異喹啉-1-腈；

6- { (2R) -2- [(1R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基 } 異喹啉-1-腈；

6- { (2S) -2- [(1S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基]氮雜環丁烷-1-基 } 異喹啉-1-腈；

6- { 甲基- [(2R,3R) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基]胺基 } 異喹啉-1-腈；

6- { 甲基 - [(2R,3S) -4,4,4-三氟 -3-羥基丁 -2-基] 胺基 }
異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R) -2- [(1R) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 六氫吡啶 -
1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R) -2- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 六氫吡啶 -
1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R,5R) -2- 甲基 -5- [(1R) -2,2,2-三氟 -1-羥乙
基] 吡咯啶 -1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R,5R) -2- [(1R) -1-羥乙基] -5- 甲基吡咯啶 -1-
基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (5R) -2- 側氧 -5- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡
咯啶 -1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (5S) -2- 側氧 -5- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡
咯啶 -1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R) -2- [(1R) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡咯啶 -1-
基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R) -2- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡咯啶 -1-
基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2S) -2- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡咯啶 -1-
基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2S) -2- [(1R) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基] 吡咯啶 -1-
基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2S,5S) -2- 甲基 -5- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-羥乙基]
吡咯啶 -1-基 } 異喹啉 -1-脞 ;

6- { (2R,5R) -2-[(1S) -1-羥乙基]-5-甲基吡咯啉-1-基}異喹啉-1-腈；

6- ((2R,3S) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基胺基) -1-萘甲腈；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 氮雜環丁烷-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((S) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 氮雜環丁烷-1-基) -1-萘甲腈；

6- (甲基 ((2R,3R) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基) 胺基) -1-萘甲腈；

6- (甲基 ((2R,3S) -4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基) 胺基) -1-萘甲腈；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((R) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 六氫吡啶-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((2R,5R) -2-甲基-5- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((2R,5R) -2- ((R) -1-羥乙基) -5-甲基吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((R) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((S) -2-側氧-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲腈；

6- ((R) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞；

6- ((R) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞；

6- ((S) -2- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞；

6- ((S) -2- ((R) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞；

6- ((2S,5S) -2-甲基-5- ((S) -2,2,2-三氟-1-羥乙基) 吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞；及，

6- ((2R,5R) -2- ((S) -1-羥乙基) -5-甲基吡咯啉-1-基) -1-萘甲脞，或者，其藥學上可接受之鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 6-[(3R) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-脞，或其藥學上可接受之鹽。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 6-[(3S) -3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-脞，或其藥學上可接受之鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 6-[(4R) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-脞，或其藥學上可接受之鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 6-[(4S) -4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基]異喹啉-1-脞，或其藥學上可接受之鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 6-（甲基 -（（2R,3R）-4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基）胺基）-1-萘甲腈，或其藥學上可接受之鹽。

14. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造供調節有此需要之個體體內之雄性素受體活性之藥物的用途。

15. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造供治療個體體內之病症或病況之藥物的用途，其中該病症或病況係選自以下群組：貧血；厭食；關節炎；骨病；肌肉骨骼損傷；惡病質；虛弱；老人體內與年齡相關之功能衰退；生長激素缺乏症；造血功能障礙；荷爾蒙補充；肌肉強度及/或功能喪失；肌營養不良；手術後肌肉損失；肌肉萎縮；神經退化性疾病；神經肌肉疾病；肥胖；骨質疏鬆；及肌肉耗損。